

## Utilização de marcadores de retina no diagnóstico precoce do Alzheimer

Rafaela Eduarda Silva de Oliveira, Centro Universitário Integrado, Brasil,  
rafaela.eduarda.so@outlook.com

Patricia Bregola, Centro Universitário Integrado, Brasil,  
patriciabregola2016@gmail.com

Mariane Cristovão Bagatin, Centro Universitário Integrado, Brasil,  
mariane.bagatin@grupointegrado.br

### Resumo

Atualmente, o Alzheimer é o tipo de demência que mais acomete a população idosa no mundo todo, a expectativa é que o número de casos triplique até o ano de 2050. Sendo assim, o diagnóstico precoce é de extrema importância, visto que através dele podemos garantir uma qualidade de vida melhor tanto para o paciente quanto para os familiares ao redor. Desta forma, a procura de um método de diagnóstico que não seja extremamente invasivo e que seja de fácil acesso vem se tornando recorrente. Recentemente, muitos estudos têm sido realizados a respeito da correlação da retina com o Alzheimer, e como ela pode ser utilizada como ferramenta para o diagnóstico precoce da doença. Por tanto, o presente estudo se trata de uma revisão de literatura integrativa que teve como objetivo compreender tal correlação, utilizando-se para a pesquisa dos artigos plataformas online, como *Scielo* e *PubMed*. Através do presente estudo foi possível constatar que há alterações na estrutura da retina em pacientes com Alzheimer, por conseguinte, técnicas de imaginologia por meio da retina se tornam viável para um diagnóstico eficaz. Entretanto, tais alterações podem estar presentes em outras patologias, como o glaucoma, desta forma se torna imprescindível que sejam realizadas mais pesquisas acerca do tema.

**Palavras-Chave:** Células Ganglionares Retinianas. Proteína beta amiloide. Diagnóstico Precoce; Demência de Alzheimer.

### Abstract

Alzheimer's is currently the most common type of dementia in the elderly population worldwide, and it is expected that the number of cases will triple by the year 2050. Therefore, early diagnosis is of extreme importance, since through this we can guarantee a better quality of life for both the patient and the relatives around him or her. Thus, the search for a diagnostic method that is not extremely invasive and that is easily accessible is becoming recurrent. Recently, many studies have been conducted on the correlation of the retina with Alzheimer's, and how it can be used as a tool for early diagnosis of the disease. Therefore, the present study is an integrative literature review that aimed to understand this correlation, using online platforms such as *Scielo* and *PubMed*. Through this study it was possible to see that there are changes in the structure of the retina in patients with Alzheimer's. Therefore, imaging techniques through the retina are feasible for an effective diagnosis. However, such alterations may be present in other pathologies, such as glaucoma.

**Keywords:** Retinal Ganglion Cells. Amyloid Beta Protein. Early Diagnosis; Alzheimer's Dementia.

## Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) pode ser definida como uma desordem neurodegenerativa que apresenta características amnésicas, sendo enquadrado pelo Estado como uma demência. Cerca de 50 milhões de pessoas vivem com demência ao redor do mundo e a estimativa é que esse número triplique até 2050, conforme a população mundial tende a envelhecer, sendo que o Alzheimer é responsável por cerca de 60-80% dos casos de demência (1,2).

Em 2007, o diagnóstico da DA era realizado por método de exclusão, o que levava a uma identificação tardia da doença, ocasionando o comprometimento do tratamento, mas, atualmente, a doença ganhou assinatura biológica, os biomarcadores (3).

O diagnóstico, hoje em dia, é realizado predominantemente através de estudos de estado mental e exames de capacidades cognitivas, juntamente com testes funcionais vasculares e neurais. Mesmo que novos métodos de diagnósticos tenham sido empregados, como a ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), eles não são totalmente viáveis, pois apresentam um alto custo, resolução limitada e necessidade de marcadores radioativos. Desta forma, é imprescindível que haja novos métodos de diagnóstico que sejam minimamente invasivos e que garanta um diagnóstico precoce, por conseguinte levando a um tratamento eficaz (4).

Atualmente, há diversas evidências de que as alterações cerebrais do Alzheimer ultrapassam o limite da caixa encefálica e chegam até os olhos do paciente, visto que a retina e o nervo óptico são considerados parte do sistema nervoso central e seu dano pode resultar em degeneração axonal retrógrada e anterógrada, além da agregação anormal de proteínas beta-amiloide e proteína tau. Desta forma, a utilização de técnicas como tomografia de coerência óptica (OCT), se torna viável, visto que é considerada uma grande ferramenta por ser econômica amplamente acessível e minimamente invasiva (5). Considerando que a estimativa de vida no mundo todo tende a aumentar ainda mais, e que o Alzheimer é a demência que mais acomete idosos, tornando-se assim uma grande questão de saúde pública. Este estudo tem o objetivo de validar o uso da retina como uma ferramenta no diagnóstico precoce do Alzheimer.

## Metodologia

Este trabalho refere-se a uma revisão de literatura integrativa, a partir de artigos coletados em plataformas online, Scielo e PubMed, utilizando os seguintes termos de pesquisa com o boleador AND: *Alzheimer Disease, Early Diagnosis, Tomography Optical Coherence, Retina, Diagnostic Imaging*. Para a

pesquisa foi utilizado a restrição de data, utilizando artigos publicados entre 2010 e 2022. Posteriormente foi realizada uma seleção dos artigos e, como critério de exclusão, considerou-se a não pertinência aos temas.

## Revisão de Literatura

Após análise, oito (08) artigos foram utilizados para embasar a discussão (Tabela 01), de uma amostra inicial de 33 artigos.

**Tabela 01.** Artigos utilizando a retina como meio de diagnóstico.

Artigos	Autores	Metodologia	Objetivo	Resultados
Análise do panorama epidemiológico brasileiro da doença de Alzheimer de 2008 a outubro de 2020	ALMEIDA, C.R.; PEREIRA, A.B.C.N. G	Realizou-se uma coleta observacional, descritiva e transversal a partir dos dados de Doença de Alzheimer, disponíveis no Sistema de Informações Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) no período de janeiro de 2008 a outubro de 2020. Foram avaliadas as seguintes variáveis: taxa de mortalidade, internações, óbitos, valor serviços hospitalares, valor médio de internação, média de permanência, autorização de internação hospitalar (AIH) aprovadas, valor total e valor de serviços profissionais, segundo região, conforme	Definir epidemiologia da morbimortalidade da Doença de Alzheimer nas cinco regiões do território brasileiro e suas particularidades a fim de contribuir na produção de mais dados sobre a doença.	A relevância do envelhecimento da população e suas consequências futuras são inquestionáveis. A análise dos dados mostrou que um dos grandes desafios que a sociedade brasileira enfrenta, atualmente, é o expressivo crescimento de idosos que acompanha o aumento do número de casos de DA e, consequentemente, gera alta demanda e gasto hospitalar. Por outro lado, não mostra os verdadeiros números da DA visto que a demência é uma situação ainda subdiagnosticada e este estudo é um dos poucos trabalhos epidemiológicos que avaliam o cenário da DA nas cinco regiões do país para

				comparação de dados de seu impacto na gestão da saúde
Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease.	GARCIA, E.S et al.	Foram incluídos 39 pacientes com DA leve, 21 pacientes com DA moderada e 40 controles saudáveis pareados por idade. Tanto os pacientes quanto os controles eram oftalmologicamente saudáveis. Acuidade visual, sensibilidade ao contraste, percepção de cores, integração visual e espessura da coróide foram medidos. Além disso, OCT e angiografia por OCT (OCTA) foram aplicados.	Detectar alterações retinianas e alterações funcionais associadas em três grupos de pacientes consistindo de pacientes com DA com doença leve, pacientes com DA com doença moderada e controles saudáveis por meio de testes oftalmológicos psicofísicos não invasivos e tomografia de coerência óptica (OCT).	As primeiras alterações nos pacientes com DA leve aparecem nos testes psicofísicos e na mácula central com diminuição da espessura central da retina. Quando houve progressão da doença para DA moderada, os testes psicofísicos permaneceram estáveis em relação à diminuição da DA leve, mas apareceram afinamento significativo na retina peripapilar e espessamento na retina central. A presença de AD é melhor indicada com base na sensibilidade ao contraste.
Decreased retinal thickness in patients with Alzheimer's disease is correlated with disease severity.	KIM, J.I; KANG, B.H	Separados grupos de pacientes com aMCI (n = 14), DA leve a moderada (n = 7), DA grave (n = 9) e controles pareados por idade (n = 17) foram submetidos a exames neurooftalmológicos. Escala de deterioração global (GDS), classificação clínica de demência (CDR) e mini-exame do estado mental (MMSE) foram usados para avaliar a gravidade clínica geral da	Avaliar as espessuras da retina em pacientes com aMCI e DA em comparação com controles saudáveis usando tomografia de coerência óptica de domínio espectral (OCT) para investigar se as alterações na espessura da retina estão	Este estudo confirmou que a espessura da retina é diminuída em pacientes com DA. Existe uma correlação entre a espessura retiniana reduzida e a gravidade clínica da demência.

		demência. As espessuras da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (RNFL), mácula total e camada plexiforme interna das células ganglionares maculares (GC-IPL) foram medidas usando Cirrus HD-OCT.	correlacionadas com a gravidade clínica da demência.	
Changes in retinal multilayer thickness and vascular network of patients with Alzheimer's disease	MEI, X. et al	A angiotomografia de coerência óptica não invasiva (OCTA) foi usada para determinar a espessura combinada da camada de fibras nervosas da retina (RNFL) e da camada de células ganglionares (GCL), bem como a espessura total da retina (FRT). A ramificação vascular (VB), a curvatura vascular (VC) e a densidade vascular (VD) para os grupos AD e HC também foram obtidas. O Mini-Mental State Examination (MEEM) foi utilizado para avaliar o desempenho cognitivo de todos os participantes. Após a obtenção de todos os parâmetros, a análise de variância (ANOVA) two-way foi utilizada para comparar os valores médios de todos os parâmetros retinianos dos pacientes com DA e dos HCs. A correlação de Pearson foi usada para testar a associação entre parâmetros retinianos, escores MMSE e parâmetros vasculares.	Nosso estudo teve como objetivo avaliar a diferença na espessura da neurocamada da retina e nos parâmetros vasculares de pacientes com DA e controles saudáveis (HCs).	Nosso estudo sugere que os pacientes com DA, em comparação com HCs pareados por idade, reduziram significativamente a espessura da CFNR + GCL e a densidade vascular. Essas reduções se correlacionaram com o desempenho cognitivo dos participantes. Ao combinar parâmetros de nervos e vasos, o diagnóstico de DA pode ser melhorado usando a tecnologia OCTA.



Retinal vascular and structural changes are associated with amyloid burden in the elderly: ophthalmic biomarkers of preclinical Alzheimer's disease	GOLZAN, S.M et al	Estudamos um total de 101 participantes, incluindo 73 idosos ( $79 \pm 5$ anos, 22 homens) sem diagnóstico clínico de DA, mas relatando alguma alteração subjetiva de memória e outros 28 indivíduos ( $70 \pm 9$ anos, 16 homens) com DA clinicamente estabelecida. Após um exame ocular dilatado completo, a amplitude das pulsações vasculares da retina e resposta dinâmica, espessura da camada de fibras nervosas da retina e espessura da camada de células ganglionares da retina (RGCL) foram determinadas em todos os pacientes. A pressão arterial sistêmica e a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral foram medidas. A coorte de idosos também realizou ressonância magnética e 18F-florbetaben (FBB)-imagem de amiloide tomográfica por emissão de pósitrons para medir a taxa de valor de captação padronizada de A $\beta$ neocortical (SUVR), e isso foi usado para caracterizar um grupo 'pré-clínico' (SUVR >1,4).	Investigar a associação entre alterações vasculares e estruturais da retina e carga de placa cerebral amiloide- $\beta$ (A $\beta$ ) em uma coorte de idosos.	A correlação entre as alterações vasculares da retina e a carga da placa A $\beta$ suporta a possibilidade de um componente vascular da DA. Parâmetros vasculares retinianos dinâmicos podem fornecer uma ferramenta adicional de baixo custo para auxiliar na avaliação pré-clínica da DA.
The relationship between retinal layers and brain areas in asymptomatic first-degree relatives of sporadic forms of Alzheimer's disease: an exploratory	CUENCA, I. L et al.	Realizamos um estudo transversal com 30 participantes sem história familiar de DA esporádica (HF-) e não portadores de ApoE $\epsilon$ 4 (ApoE $\epsilon$ 4-) como grupo controle e 34 participantes com história familiar de DA esporádica (HF+) e portadores de pelo menos um alelo $\epsilon$ 4 (ApoE $\epsilon$ 4+). Analisamos as correlações entre os volumes maculares das	Avaliar o volume macular das camadas da retina e a sua espessura em pessoas com tendência a desenvolver a doença	Em participantes cognitivamente saudáveis com alto risco genético de desenvolver formas esporádicas de DA, existem correlações significativas entre alterações da retina e áreas cerebrais intimamente

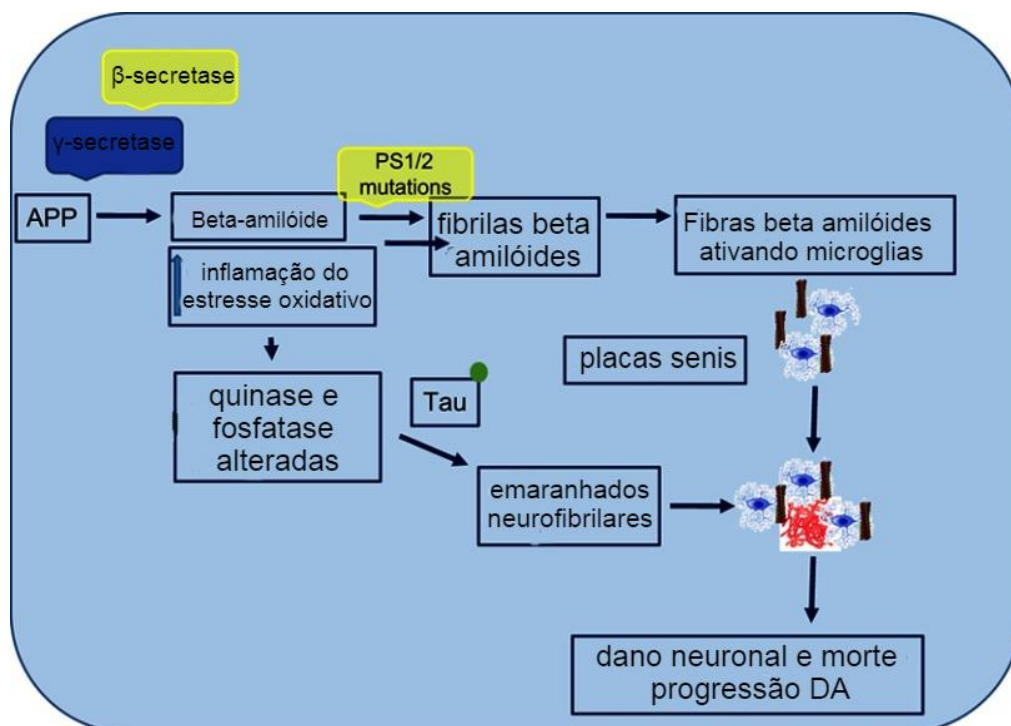
analysis		camadas da retina e a espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (pRNFL) medidos por tomografia de coerência óptica (OCT) com os parâmetros da área cerebral medidos por ressonância magnética (MRI) em participantes com alto risco genético de DA em desenvolvimento (FH+ ApoE ε4+).		relacionadas à DA, como o córtex entorrinal, o giro lingual e o hipocampo.
Retinal nerve fiber layer thickness predicts CSF amyloid/tau before cognitive decline.	ASANAD, S. <i>et al.</i>	Como parte de um estudo longitudinal em andamento, incluímos indivíduos com HC, excluindo aqueles com comprometimento cognitivo e patologia ocular significativa. Classificamos o grupo CH em dois subgrupos, normal (CH-NAT, n = 16) ou patológico (CH-PAT, n = 27), usando um modelo de regressão logística da razão CSF AT que identificou > 85% dos pacientes com diagnóstico clinicamente provável de DA. Tomografia de coerência óptica de domínio espectral (OCT) foi adquirida para RNFL, camada plexiforme interna de células ganglionares (GC-IPL) e espessura macular. As diferenças de grupo foram testadas usando medidas repetidas de modelo misto e um modelo de classificação derivado usando regressão logística múltipla.	Testar se a espessura a camada de fibras nervosas pode prever se indivíduos cognitivamente saudáveis (CH) têm uma relação normal ou patológica de líquido cefalorraquidiano (LCR) Aβ42 (A) e tau (T).	Nossos dados da retina predizem quais indivíduos têm biomarcadores no LCR da patologia da DA antes que os déficits cognitivos sejam detectáveis com sensibilidade de 87%. Tais resultados de medições objetivas, não invasivas e fáceis de adquirir da RNFL merecem um estudo mais aprofundado da tecnologia OCT para monitorar ou rastrear a patologia precoce da DA.

Detection of retinal changes with optical coherence tomography angiography in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients: A meta-analysis	HUI, J <i>et al.</i>	Uma pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e EMBASE para identificar estudos relevantes detectando atenuação microvascular da retina entre DA, pacientes MCI e controles cognitivamente saudáveis (HCs) por OCTA. Os dados foram extraídos por Review Manager V.5.4 e Stata V.14.0.	Avaliar os comprometimentos da rede microvascular da retina nos olhos de pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e doença de Alzheimer (DA) com angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA).	As alternâncias microvasculares da retina podem ser rastreadas de forma otimizada em pacientes com MCI detectados por OCTA, o que pode ser um sinal de alerta de alterações relativas no MCI antes de progredir para DA. Alterações da microvasculatura da retina merecem uma investigação mais aprofundada em ensaios clínicos de maior escala.
---	----------------------	---	---	--

## Fisiopatologia do Alzheimer

A doença de Alzheimer é um distúrbio cerebral, que habitualmente acomete a população idosa, entretanto não é considerado como algo natural do envelhecimento. O Alzheimer traz para o paciente um declínio no pensamento, memória e linguagem, além de mudanças de personalidade, que tendem a agravar com o tempo. Ocasionalmente na incapacidade para realizar tarefas cotidianas (7). De acordo com Watwood (2011), a causa exata da doença ainda não é conhecida, embora haja pesquisadores que acreditam que se trata de uma junção de fatores de riscos, tais como histórico familiar e fatores ambientais (7). Com relação a sua patogênese, a doença de Alzheimer apresenta traços histopatológicos, caracterizado por agregados extracelulares de placas A $\beta$  (proteína beta-amiloide) e agregação intracelular de emaranhados neurofibrilares (NFTs), compostos de proteína tau associado a microtúbulos hiperfosforilados. Tal agregação amiloide ocorre devido à clivagem diferencial da proteína precursora amiloide através das enzimas  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase, o que leva à liberação de A $\beta$  40/A $\beta$  42 extracelular. Tais placas de proteína beta-amiloide desenvolvem-se no estágio inicial nas regiões do neocórtex basal, temporal e orbitofrontal do cérebro, posteriormente atingem todo o neocórtex, hipocampo, amígdala, diencéfalo e gânglios da base (8). A figura 01 apresenta um esquema do mecanismo de dano neuronal e progressão do Alzheimer. A proteína beta-amiloide extracelular e intracelular e emaranhados causam toxicidade extrema, levando a danos sinápticos e aumento do estresse oxidativo reativo, desta forma leva a infiltração microglial ao redor das áreas da placa (8).





Fonte - TIWARI et al. (2019).

**Figura 01.** Esquema adaptado do Mecanismo de dano neuronal e progressão da Doença de Alzheimer

Ainda de acordo com Tiwari et al (2019), há fatores genéticos como o gene da presenilina (o PSEN1 e PSEN2), que pode sofrer mutações. Tal mutação pode estar predisposta por herança familiar, o que ocasiona DA em idade jovem. Tais alterações genéticas favorecem a produção de formas mais tóxicas de amiloide, por exemplo, A $\beta$  42 e A $\beta$ 40, o que favorece a progressão da doença. (8).

## O atual diagnóstico

Antes do ano de 2007, o diagnóstico do Alzheimer era realizado através do processo de exclusão. O processo se dava por uma definição inicial de uma síndrome de demência, após isso era realizado a exclusão de outras possíveis etiologias de demência com investigações realizadas no sangue ou líquido cefalorraquidiano (LCR), com finalidade de descartar doenças infecciosas, inflamatórias ou metabólicas; além de utilizar neuroimagem cerebral como tomografia computadorizada ou ressonância magnética, com a finalidade de excluir doença de pequenos vasos, infartos lacunares estratégicos, infartos dos grandes vasos além de hemorragias cerebrais, tumores e hidrocefalia. Por tanto, o diagnóstico clínico do Alzheimer, não podia ser comprovado e o diagnóstico definitivo vinha por meio confirmação histológica baseada em biópsia cerebral ou exame post-mortem. O método de exclusão apresenta três grandes limitações, sendo elas baixa acurácia do desempenho, que pode

compartilhar a responsabilidade por resultados negativos em ensaios clínicos; identificação tardia dos pacientes, sendo diagnosticado apenas quando atinge o limiar de demência, o que pode retardar a ativação do cuidado ideal; e a ausência do reconhecimento claro da DA como doença devido à falta de argumentos para sua identificação. Posterior a 2007, tem-se uma definição clara baseada em evidências positivas, a presença de biomarcadores, ou seja, o Alzheimer ganhou uma assinatura biológica. (3). Antes mesmo de 2007, em 1975 Folstein desenvolveu o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), o que contribui para avaliação de pacientes com DA em comparação com demais testes curtos que tinham como objetivo explorar apenas memória de termo. Sendo que o MEEM explora cinco áreas, são elas a orientação, registro, atenção, cálculo, memória e linguagem (9). Nos últimos anos houve um grande avanço na identificação de marcadores biológicos *in vivo* da Doença de Alzheimer. Diversos pesquisadores apuraram a capacidade de detectar e medir os níveis do líquido cefalorraquidiano de A $\beta$  e proteína Tau que são indicativos de patologia de DA no cérebro. Métodos como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ressonância magnética, que é capaz de visualizar alterações estruturais e moleculares precoces no cérebro; testes de biomarcadores, como as proteínas beta-amiloide e tau, em fluidos cefalorraquidianos estão sendo adotados. Entretanto, são meios invasivos e com preço exorbitante (1,10). A estimativa é que para o ano de 2025, o Brasil venha ser estabelecido como o sexto país do mundo em número de idosos, cerca de 34 milhões de pessoas acima de 60 anos, somando cerca de 10% da população. Portanto, o diagnóstico para a Doença de Alzheimer no Brasil deve ser estabelecido através de suas próprias peculiaridades e características, levando em consideração a realidade socioeconômica do país (6).

## A retina

Podemos descrever a retina como um tecido sensível a luz que envolve a parte interna do olho, e é composto por dez camadas distintas, sendo elas: a membrana limitante interna; a camada de fibras nervosas da retina (RNFL), a camada de células ganglionares da retina (RGCL); camada plexiforme interna (IPL); camada nuclear interna, camada plexiforme externa, camada nuclear externa, membrana limitante externa, camada de células fotorreceptoras e epitélio pigmentar da retina. Na região mácula, que se localiza na retina central, há várias camadas de células ganglionares que são responsáveis por fornecer cerca de 50% da entrada visual para o córtex (5). Como sendo um composto do Sistema Nervoso Central, a retina pode apresentar características intrínsecas do Alzheimer. De acordo com Sanjuro et al (2022), o nervo óptico forma uma conexão entre a retina e o cérebro que pode permitir o cruzamento da proteína precursora de amiloide de células ganglionares da retina para o córtex e vice-versa. Ademais, tais alterações estão implícitas à atrofia e/ou morte de diferentes células da retina, além de modificações estruturais e funcionais na morfologia e vasculatura da retina (5). Em estudos realizados em

camundongos transgênicos com DA, foi possível identificar placas amiloides na retina e o acúmulo da proteína Tau antes mesmo do aparecimento no cérebro. Além disso, análises morfológicas das retinas com Alzheimer constataram que a camada de células ganglionares da retina se encontra degeneradas, apresentando, também uma camada anormal de fibras nervosas da retina e perda axonal generalizada do nervo óptico (4). Além de haver evidências de que o afinamento retiniano está relacionado com o grau do Alzheimer. No estudo realizado por Kim e Kang (2019), foi separado três grupos DA grave, DA leve e Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). Para avaliar a gravidade e separar os grupos foi utilizado a escala de deterioração global, classificação clínica de demência e mini-exame do estado mental, já para avaliar o afinamento da retina foi utilizado o OCT. Obtendo os seguintes resultados, os participantes do DA grave apresentaram um afinamento maior dos participantes com DA leve e CCL (11). O sistema microvascular é similar e próximo ao suprimento vascular do Sistema Nervoso Central. Desta forma, as alterações das condições dos micros vasos da retina podem ajudar a fornecer informações a respeito de desordem cerebrovascular e neurodegenerativa, como a Doença de Alzheimer. Além de haver uma correlação com a espessura da retina, tal alteração vascular pode ser causada pela deposição de proteínas beta amiloide, o que leva a uma ação microglial localizada em torno das placas, desta forma afetando sua morfologia, por conseguinte levando a uma diminuição da densidade vascular retiniana (12,13). Há algumas vantagens na inclusão da retina como meio de diagnóstico, através de técnicas de imagem, como baixo custo, fácil acessibilidade e o teor não invasivo dos testes. Entretanto, o afinamento da camada de fibras nervosas e a degeneração de células ganglionares da retina, não são específicos do Alzheimer, estando presentes, também, no glaucoma (14,15).

## Tomografia de coerência óptica (OCT)

A tomografia de coerência óptica, geralmente abreviado como OCT, nos permite obter imagens transversais bidimensionais e medidas volumétricas tridimensionais da anatomia retiniana, é demasiadamente usada para avaliar anormalidades da retina em distúrbios oftalmológicos e neurológicas, tais como o glaucoma e a esclerose múltipla. A OCT produz imagens de altíssima resolução de profundidade, onde é medido o atraso de tempo da luz refletida, podendo criar imagens de volume 2D e 3D. Desta forma, o scanner OCT é capaz de gerar mapas 3D da retina, o que possibilita medir a espessura da camada composta por axônios (CFNR), além da camada de células ganglionares (12). Além de que foi relatado que em estágios pré-clínicos, participantes com alto risco genético de desenvolver o Alzheimer apresentam afinamento significativo em diversas camadas da retina em sua região macular. Já em pacientes do Alzheimer leve, o afinamento da região macular também está presente, entretanto quando a doença progride para um estágio moderado, as alterações vão chegar à região peripapilar (16). Por tanto, as

medições realizadas através de OCT têm um grande potencial de aquisição de dados em estudos de pacientes com DA ou até mesmo aqueles com risco de obter a doença, podendo servir como meio de triagem (17).

## Angiografia por OCT

A angiografia por OCT, conhecida como OCTA, é um exame analisador dinâmico de vasos localizados no fundo do olho. Algumas alterações vasculares que foram examinadas na Doença de Alzheimer, tais qual a dimensão fractal, calibre do vaso, ramificação do vaso, velocidade do fluxo sanguíneo e oximetria. A imagem OCTA em pacientes com Alzheimer e comprometimento cognitivo leve, revelou a perda da densidade microvascular da retina (11). Por tanto, a OCTA pode ser considerada uma abordagem rápida e eficaz de imagem e testes de alternâncias na retina relacionada ao comprometimento cognitivo leve, que progride para o Alzheimer. Desta forma, pode se tornar uma ferramenta útil para acompanhar o progresso neurodegenerativo, por conseguinte tendo um tratamento mais eficaz (18).

## Considerações finais

Diante das informações apresentadas, pode-se concluir que a utilização de OCT e OCTA é válida para um diagnóstico precoce do Alzheimer, visto que há evidências de alterações fisiológicas na retina. Entretanto, foi relatado que tais alterações podem ser encontradas em outras patologias, como o glaucoma. Desta forma, torna-se imprescindível que sejam realizados mais estudos acerca do tema, para que dessa forma possa consolidar como um método de investigação da doença, pois a OCT e OCTA apresentam diversas vantagens, como baixo custo e fácil acesso, podendo tornar-se um método que converse com o Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS).

## Referências Bibliográficas

- (1) PORSTEINSSON, A.P. et al. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**. NOVA YORK, EUA .v.8, n.3, pag.371–386. Jun/2021.
- (2) KNOPMAN, D.S.; PETERSEN, R.S.; JACK , C.R.J. A brief history of "Alzheimer disease": Multiple meanings separated by a common name. **American Academy of Neurology**. ROCHESTER, EUA . v. 92, n. 22, p. 1053-1059, Mai/2019



- (3) DUBOIS, B. The Emergence of a New Conceptual Framework for Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease**. PARIS, FR. 2017.1059–1066. Out/2018.
- (4) ZHANG, J; SHI, L; SHEN, Y. The retina: A window in which to view the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Ageing Research Reviews**. XANGAI, CN. v. 77, n.101590, p. 1568-1637. Mai/2022.
- (5) SANJURJO, D.R *et al.* Alzheimer 's Disease Seen through the Eye: Ocular Alterations and Neurodegeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, BASEL, CH, v. 5, n. 2486, p. 1-23. Fev/2022.
- (6) ALMEIDA, C.R.; PEREIRA, A.B.C.N.G. Análise do panorama epidemiológico brasileiro da doença de Alzheimer de 2008 a outubro de 2020. **Revista de Saúde**, VASSOURAS, RJ, v. 13, n. 1, p. 54-60. Mar/2022.
- (7) WATWOOD, C. Alzheimer's Disease. **DLPS Faculty Publications**, BOWLING GREEN, EUA. v. 39, p. 1-8. Mar/2011.
- (8) TIWARI, S. et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. **Int J Nanomedicine**. FLÓRIDA, EUA, v. 14, p. 5541–5554. Jul/2019.
- (9) GARCIA, E.S et al. Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease. **PLoS One**. MADRID, ESP. v.14, n.8. p.1-23. Ago/2019
- (10) BONDI, M.W; EDMONDS, E.C; SALMON, D.P. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. **J Int Neuropsychol Soc**, LA JOLLA, EUA, v. 23, p. 818-831. Fev./2018.
- (11) KIM, J.I; KANG, B.H. Decreased retinal thickness in patients with Alzheimer's disease is correlated with disease severity. **PLoS One**. CHEONAN, KOR. v.14, n.11, p.1-11. Nov/2019.
- (12) SNYDER, P.J *et al.* Retinal imaging in Alzheimer's and neurodegenerative diseases. **Alzheimers Dement**, EUA, v. 17, n.1, p. 103-111. Abr/2022.
- (13) MEI, X. et al. Changes in retinal multilayer thickness and vascular network of patients with Alzheimer's disease. **BioMedical Engineering**. ZHEJIANG, CN. v.20, n.97, p 1-13. Out/2021.
- (14) GOLZAN, S.M et al. Retinal vascular and structural changes are associated with amyloid burden in the elderly: ophthalmic biomarkers of preclinical Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, SIDNEY, AU, v. 9, n. 13, p. 9-1, Mar/2017.
- (15) GHISO, J.A et al. Alzheimer's Disease and Glaucoma: Mechanistic Similarities and Differences. **J Glaucoma**. NOVA YORK, EUA .vol.22, n.5, p.1-6. Jun-jul/2013
- (16) CUENCA, I. L et al. The relationship between retinal layers and brain areas in asymptomatic first-degree relatives of sporadic forms of Alzheimer's disease:



an exploratory analysis. **Alzheimer's Research & Therapy**. MADRID,ES. v.14, n.79,p. 1-18. Jun/2022.

(17) ASANAD, S. *et al.* Retinal nerve fiber layer thickness predicts CSF amyloid/tau before cognitive decline. **PLoS One**, LOS ANGELES, EUA, v. 15, n.5, p. 1-13. Mai /2020.

(18) HUI, J *et al.* Detection of retinal changes with optical coherence tomography angiography in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients: A meta-analysis. **PLoS One**, TIANJIN,CN. v. 16, n.18, p. 1-11. Ago/ 2021.