

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PESQUISA EM SAÚDE HUMANA**

Daniel de Oliveira Araujo

**Correlação entre sintomas motores, não-motores e cognitivos na doença
de Parkinson com as medidas de espessura da retina obtidas pela
tomografia de coerência óptica**

Juiz de Fora
2025

Daniel de Oliveira Araujo

**Correlação entre sintomas motores, não-motores e cognitivos na doença
de Parkinson com as medidas de espessura da retina obtidas pela
tomografia de coerência óptica**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde da
Universidade Federal de Juiz de Fora
como requisito parcial à obtenção do título
de Mestre em Saúde. Área de
concentração: Pesquisa em Saúde Humana

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Provetti Cunha
Coorientador: Prof. Dr. Thiago Cardoso Vale

Juiz de Fora
2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

de Oliveira Araujo, Daniel.

Correlação entre sintomas motores, não-motores e cognitivos na doença de Parkinson com as medidas de espessura da retina obtidas pela tomografia de coerência óptica / Daniel de Oliveira Araujo. -- 2025.

98 p. : il.

Orientador: Leonardo Provetti Cunha

Coorientador: Thiago Cardoso Vale

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2025.

1. Doença de Parkinson. 2. Tomografia de coerência óptica. I. Provetti Cunha, Leonardo , orient. II. Cardoso Vale, Thiago, coorient. III. Título.

Daniel de Oliveira Araújo

Correlação entre sintomas motores, não-motores e cognitivos na doença de Parkinson com as medidas da espessura da retina obtidas pela tomografia de coerência óptica

Dissertação apresentada Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Aprovada em 06 de fevereiro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Leonardo Proveti Cunha - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Thiago Cardoso Vale - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Ana Laura Maciel Almeida
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Carlos Eduardo dos Reis Veloso
Universidade Federal de Minas Gerais

Juiz de Fora, 25/11/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Eduardo dos Reis Veloso, Usuário Externo**, em 06/02/2025, às 09:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Provetti Cunha, Professor(a)**, em 06/02/2025, às 09:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Laura Maciel Almeida, Diretor(a) em exercício**, em 06/02/2025, às 09:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Cardoso Vale, Professor(a)**, em 06/02/2025, às 16:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2118194** e o código CRC **5506CD86**.

*Dedico este trabalho aos
meus amados pais, minha
família, a Fernanda, Gaia, Luna,
Nina, Chico, e a todos aqueles
que me apoiaram nesta trajetória.*

RESUMO

Introdução: A tomografia de coerência óptica (OCT) é uma técnica não invasiva que permite o estudo detalhado das camadas da retina. Originalmente usada em oftalmologia, o OCT também mostra promissora aplicação na avaliação de doenças neurológicas devido às similaridades embriológicas e histológicas entre a retina e o cérebro. A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por sintomas motores e não-motores cuja progressão pode estar correlacionada com as alterações na retina observadas pelo OCT.

Objetivo: Medir a espessura da retina total e das camadas internas e externas da retina em pacientes com DP e controles saudáveis, e demonstrar a correlação dessas medidas com sintomas motores, não-motores e cognitivos na DP.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional transversal, com amostra composta por 46 olhos de 23 pacientes com DP e 40 olhos de 20 controles saudáveis. A idade média dos pacientes com DP foi 59 anos, com predomínio de pacientes do sexo masculino (65%) e mediana de tempo de diagnóstico de 8 anos. Dos pacientes incluídos no estudo, 78% encontravam-se nos estágios de Hoehn-Yahr 1 ou 2. Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de Distúrbios de Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Foram coletados dados clínicos, motores, não-motores e cognitivos, além de medidas de espessura da retina pelo OCT.

Resultados: Notou-se maior espessura total da retina na região macular em pacientes com DP em relação aos controles, principalmente nos setores temporal ($p=0,03$) e inferior externos ($p=0,01$). Houve um aumento da espessura do complexo de células ganglionares nos setores nasal ($p=0,04$) e inferior externos ($p=0,01$) nos pacientes com DP. Correlações significativas foram observadas entre a espessura da retina e as escalas de sintomas motores, não-motores e cognitivos. Houve uma correlação negativa entre o tempo de diagnóstico e a espessura dos setores externos da região macular.

Conclusão: Os achados sugerem que o OCT pode ser uma ferramenta valiosa e não invasiva para o diagnóstico precoce e acompanhamento da DP. Estudos adicionais são necessários para melhor compreender essas associações e validar o uso do OCT na prática clínica.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Tomografia de Coerência Óptica, Retina, Mácula, Camada de células ganglionares, Comprometimento cognitivo, Doenças neurodegenerativas.

ABSTRACT

Introduction: Optical coherence tomography (OCT) is a non-invasive technique that allows detailed study of retinal layers. Originally used in ophthalmology, OCT also shows promising applications in the evaluation of neurological diseases due to embryological and histological similarities between the retina and the brain. Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by motor and non-motor symptoms. Retinal changes observed by OCT may correlate with the progression of these symptoms.

Objective: To measure the total retinal thickness and the thickness of the inner and outer retinal layers in PD patients and healthy controls, and to demonstrate the correlation of these measurements with motor, non-motor, and cognitive symptoms of PD.

Methods: This is a cross-sectional observational study, with a sample consisting of 46 eyes of 23 patients with PD and 40 eyes of 20 healthy controls. The average age of patients with PD was 59 years, with a predominance of male patients (65%) and a median time since diagnosis of 8 years. Of the recruited patients with PD, 78% were in Hoehn-Yahr stages 1 or 2. Patients were recruited from the Movement Disorders Outpatient Clinic of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora. Clinical, motor, non-motor and cognitive data were collected, in addition to retinal thickness measurements via OCT.

Results: A thicker total retinal thickness was noted at the macular region in patients with PD compared to controls, mainly in the temporal ($p=0.03$) and inferior outer sectors ($p=0.01$). There was an increase in the thickness of the ganglion cell complex in the nasal ($p=0.04$) and inferior outer ($p=0.01$) sectors in patients with PD. Significant correlations were observed between retinal thickness and motor, non-motor and cognitive symptom scales. There was a negative correlation between the time of diagnosis and the thickness of the outer sectors of the macular region.

Conclusion: The findings suggest that OCT may be a valuable non-invasive tool for early diagnosis and monitoring of PD. Further studies are needed to better understand these associations and validate the use of OCT in clinical practice.

Keywords: Parkinson's Disease, Optical Coherence Tomography, Retina, Macula, Ganglion cell layer, Cognitive impairment, Neurodegenerative diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Demonstração esquemática das camadas da retina. Retirada do artigo de CERVERÓ, CASADO, RIANCHO (2021) 19

Figura 2 – 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. Adaptado com permissão (ALMEIDA, 2020) 20 e 21

Figura 3 – Setores de avaliação da retina na região macular, conforme o estudo ETDRS 22

Figura 4 – Representação esquemática dos mapas de análise das camadas internas da retina. Adaptado com permissão (ALMEIDA, 2020) 22

Figura 5 – Imagem de OCT B-scan horizontal da região macular passando pelo centro da fóvea, demonstrando as camadas interna e externa da retina. Adaptado com permissão (CUNHA et al., 2016) 23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes com DP e controles sadios 40

Tabela 2 – Avaliação cognitiva e funcional dos pacientes com doença de Parkinson e controles 41

Tabela 3 – Espessura macular total (μm) dos pacientes com DP e controles usando OCT, dividida conforme o mapa do estudo ETDRS 42

Tabela 4 – Medidas de espessura (μm) retiniana das camadas interna (CCG) e externa na região macular, feitas por OCT, em pacientes com DP e controles, divididas em nove setores conforme o mapa ETDRS 43 e 44

Tabela 5 – Correlação entre parâmetros do OCT e sintomas motores e não motores da DP 45 e 46

Tabela 6 – Correlação entre parâmetros do OCT e escalas funcionais e cognitivas 47 e 48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CFNRp	Camada de fibras nervosas da retina peripapilar
CCG	Complexo de células ganglionares
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CGR	Camada de células ganglionares
CPI	Camada plexiforme interna
DA	Doença de Alzheimer
DP	Doença de Parkinson
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EM	Esclerose Múltipla
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EEG	Equações estimadas generalizadas
HII	Hipertensão intracraniana idiopática
H-Y	Escala de Hoehn e Yahr
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Base de dados científica em saúde nos países da América Latina e Caribe)
OCT	<i>Optical Coherence Tomography</i> – Tomografia de coerência óptica
PET	Tomografia por emissão de Prótons
PubMed	Página na internet de busca de informações científicas na base de dados MEDLINE
MDS	<i>Movement Disorders Society</i>
MEEM	Miniexame do Estado Mental
NMS-MDS	Escala de Sintomas Não-Motores da Sociedade Internacional de Distúrbios do Movimento (MDS)
SD-OCT	Tomografia de coerência óptica de domínio espectral
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Tomografia por Emissão de Fóton Único

SS-OCT	Tomografia de coerência óptica por fonte de varredura
S&E	Escala de <i>Schwab and England</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> – Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson da Sociedade Internacional de Distúrbios do Movimento (MDS)
UPDRS III	Parte III (Avaliação motora) da Escala Unificada da Doença de Parkinson
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (Fator de Crescimento Vascular Endotelial)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 A retina e suas camadas – uma janela para o SNC	18
2.2 A tomografia de coerência óptica (OCT)	20
2.3 O uso do OCT na oftalmologia	24
2.4 O uso do OCT na neurologia	26
2.5 Doença de Parkinson (DP) – fisiopatologia e diagnóstico	28
2.6 Alterações visuais e uso de OCT na DP	31
3 JUSTIFICATIVA	34
4 HIPÓTESE DE ESTUDO	35
5 OBJETIVO DE ESTUDO	36
6 MATERIAIS E MÉTODOS	37
6.1 Tipo de estudo	37
6.2 Amostra e coleta de dados	37
6.3 Critérios de exclusão do estudo	38
6.4 Análise estatística	39
7 RESULTADOS	40
8 DISCUSSÃO	49
9 CONCLUSÕES	52
10 REFERÊNCIAS	53
Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	61
Anexos	64

1 INTRODUÇÃO

A tomografia de coerência óptica (OCT) é um exame de imagem, não invasivo, que permite a representação e estudo das camadas da retina. Ela já tem seu uso bastante consolidado no diagnóstico e seguimento de diversas doenças oftalmológicas sendo usada, por exemplo, na avaliação de patologias como a retinopatia diabética ou o glaucoma. (CUNHA et al., 2022) Entretanto, estudos recentes têm comprovado que o OCT parece ser um exame bastante útil na avaliação de pacientes com doenças neurológicas. Isto acontece porque a retina e o córtex cerebral compartilham de similaridades embriológicas, histológicas, bioquímicas e até mesmo microvasculares. Isto nos permite concluir que, assim como o nervo óptico, a retina é uma possível “janela” para acessar o sistema nervoso central. Por isso, é crescente o número de artigos que têm estudado as correlações entre as alterações retinianas e o desenvolvimento de sinais e sintomas relacionados a doenças neurológicas crônicas. (CUNHA et al., 2022; VUJOSEVIC et al., 2023)

As doenças neurodegenerativas envolvem uma perda progressiva de neurônios, associadas a mecanismos de neuroinflamação e disfunção no sistema nervoso central. Dependendo da natureza e da duração destes processos, bem como dos mecanismos de defesa empregados, essas agressões persistentes e duradouras podem se tornar deletérias, originando doenças neurológicas crônicas. (VUJOSEVIC et al., 2023) Tendo em vista estes mecanismos, o emprego de marcadores moleculares, laboratoriais, imunológicos, genéticos e de imagem, tem sido cada vez mais estudados no contexto destas doenças. Os marcadores de imagem, como a OCT, têm se destacado por serem uma forma de investigação menos invasiva e, muitas vezes, mais barata em relação aos demais marcadores. (VUJOSEVIC et al., 2023) Alterações retinianas medidas pelo exame de OCT têm sido estudadas em doenças neurológicas como a esclerose múltipla (EM), a esclerose lateral amiotrófica (ELA), a doença de Huntington, doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP), entre outras. (VUJOSEVIC et al., 2023; YAP et al., 2019)

No caso da DP, em 2016 estimava-se uma prevalência de mais de 6 milhões de pessoas no mundo com a doença, tendo havido um grande aumento no número de portadores da doença nos últimos anos, com perspectivas de números cada vez maiores para o futuro. (ARMSTRONG, OKUN, 2020) Fatores que vão desde a melhora dos métodos diagnósticos, maior conscientização sobre a doença, maior envelhecimento populacional, bem como maior exposição a fatores de risco ambientais (pesticidas, solventes e metais pesados) têm contribuído bastante para este aumento de prevalência da DP. (ARMSTRONG, OKUN, 2020)

Na fisiopatologia da DP temos alterações marcantes, como a morte de neurônios dopaminérgicos na substância *nigra*, bem como a formação de

grandes agregados da proteína α -sinucleína, gerando a formação de corpúsculos de Lewy em várias áreas do sistema nervoso central. (ARMSTRONG, OKUN, 2020) Atualmente, o diagnóstico da doença é pautado essencialmente em parâmetros clínicos. Ele baseia-se principalmente nos sintomas motores clássicos da doença, que são a bradicinesia, o tremor, a rigidez e as alterações posturais e de marcha que surgem ao longo da doença. (ARMSTRONG, OKUN, 2020)

Entretanto, hoje sabemos que na DP os sintomas motores costumam ocorrer em uma fase bastante tardia dentro do espectro de tempo em que a doença se desenvolve, sendo estes sintomas precedidos anos antes por alterações não-motoras como: diminuição do olfato, distúrbios relacionados ao sono, transtornos neuropsiquiátricos e, até mesmo, sintomas relacionados ao sistema nervoso autônomo. (ARMSTRONG, OKUN, 2020) Destes, o marcador clínico e não-motor que mais está associado ao risco futuro de doença de Parkinson é o distúrbio comportamental do sono REM, que quando presente indica um risco de mais de 90% de se desenvolver doença de Parkinson ou alguma outra síndrome parkinsoniana. (TOLOSA et al., 2021).

Outro problema para o diagnóstico precoce é que, antes mesmo das manifestações clínicas propriamente ditas, ocorrem alterações no sistema nervoso em uma fase pré-clínica da doença. Portanto, hoje, nosso grande desafio é realizar o diagnóstico precoce da doença, bem como o seguimento desta condição, usando para isso métodos baratos, não-invasivos e acessíveis. (JANKOVIC, TAN, 2020) Ademais, a acurácia do diagnóstico da DP não tem aumentado de forma significativa nos últimos anos, como mostra o estudo de Rizzo et al. (2016), que identificou que, mesmo para os especialistas em distúrbios do movimento, a acurácia para o diagnóstico da doença girava em torno de 79,6% nas fases iniciais, aumentando para no máximo 83,9% após alguns anos de seguimento. Neste contexto, vários biomarcadores têm sido estudados para auxiliar no diagnóstico mais precoce e preciso da doença, mas, até o presente momento, não foi encontrado nenhum biomarcador que fosse mais acurado, apresentando alta sensibilidade e especificidade para este fim. (TOLOSA et al., 2021)

Exames de imagem tradicionais, como a ressonância magnética do encéfalo, infelizmente não apresentam alterações típicas na DP, sendo úteis mais para descartar outras formas de parkinsonismo, como causas de parkinsonismo secundário ou atípico, do que para encontrar achados característicos da DP. (TOLOSA et al., 2021) Novas técnicas de neuroimagem incluindo a ressonância magnética com estudo da neuromelanina, mapeamento quantitativo de suscetibilidade, ou avaliação visual da hiperintensidade dorsal nigral, tem o potencial para avaliar melhor a via nigroestriatal e são alvos de pesquisas mais recentes, tendo demonstrado resultados mais promissores no sentido de encontrar alterações mais características mesmo em fases precoces ou prodrômicas da doença. (TOLOSA et al., 2021) Todavia, a limitação destes novos métodos

envolve fatores como o alto custo, a baixa disponibilidade e a incapacidade de diferenciar as alterações encontradas na DP de alterações encontradas em outras doenças neurodegenerativas causadoras de parkinsonismo, já que a degeneração da via nigroestriatal é comum na maioria delas. (TOLOSA et al., 2021)

Métodos de imagem com radiotraçadores da via dopaminérgica, envolvendo análise com Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton único (SPECT), além de pesquisas envolvendo análise de biomarcadores no sangue, no líquido cefalorraquidiano, e até mesmo marcadores obtidos através de biópsia de pele, têm sido estudados. Porém, infelizmente, nenhum deles se mostrou suficientemente específico ou sensível para uso isolado no diagnóstico da DP, mostrando claramente os obstáculos para seu diagnóstico mais precoce, apesar de todos os esforços empregados nos últimos anos. (TOLOSA et al., 2021)

Neste contexto, o exame de OCT pode ser uma ferramenta valiosa para a avaliação de alterações relacionadas a progressão da DP. Ele é um método de exame complementar considerado como pouco invasivo e bem menos oneroso quando comparado com exames como a ressonância magnética de encéfalo, testes genéticos ou outros biomarcadores. Na literatura científica, é crescente o número de estudos que demonstram associações a respeito de alterações, como a redução da espessura da retina total macular, especialmente a camada interna de fibras nervosas peripapilares da retina, com a progressão de sinais e sintomas na DP. (JIMÉNEZ et al., 2014)

Na DP há uma redução significativa na espessura da camada de fibras nervosas da retina, da camada de células ganglionares e da camada plexiforme interna. Além disso, a espessura destas camadas se correlaciona de forma inversa com a duração e a gravidade da doença. (GARCIA-MARTIN et al., 2014) Meta-análises, como a de Chrysou et al. (2019), que incluiu 36 estudos, com um total de 1916 pacientes com DP e 2006 controles, corroboram este padrão, demonstrando redução significativa da espessura das camadas internas da retina dos pacientes com DP em relação aos controles.

O exame de OCT, através das diferenças de reflexividade e sinal das estruturas que formam a retina e o disco óptico, é capaz de estimar a espessura da camada de fibras nervosas peripapilares e a espessura das camadas da mácula. (CUNHA et al., 2022) Portanto, em vista do grande número de evidências favorecendo a aplicação clínica deste método, além dos possíveis benefícios no contexto de pacientes portadores da DP, realizamos o presente estudo no sentido de corroborar sua importância no diagnóstico e seguimento destes pacientes e contribuir com novas perspectivas sobre o tema.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão bibliográfica desta dissertação foi realizada durante o período de março de 2023 a junho de 2024, por meio das bases de dados do PUBMED, Scopus, Web of Science e LILACS, usando os seguintes descritores: *parkinsonism, Parkinson Disease, Parkinson's Disease, optical coherence tomography, OCT tomography, optical coherence tomography angiography, nervous system diseases, neurologic disorders, visual disorders, visual impairments*.

2.1 A RETINA E SUAS CAMADAS – UMA JANELA PARA O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A visão desempenha um papel fundamental na interação com o meio ambiente, e o sistema visual foi se desenvolvendo ao longo do processo de evolução dos seres vivos para permitir aos animais e ao homem se adaptarem a ambientes e cenários cada mais complexos. (PTITO, BLEAU, BOUSKILA, 2021) O olho dos mamíferos é formado por 3 grandes camadas: a esclera, a uvea e a retina. (PTITO, BLEAU, BOUSKILA, 2021) A retina é onde a energia luminosa é transformada em um estímulo neural, que segue pela via óptica até a área de interpretação visual, localizada no lobo occipital do cérebro. (ERSKINE, HERRERA, 2014)

No centro da retina, existe uma região chamada de mácula, que é uma área de aproximadamente 5,5mm de diâmetro, especializada na visão de cores e de alta resolução, onde se localiza a fóvea, que possui uma grande densidade de cones e células ganglionares. (PTITO, BLEAU, BOUSKILA, 2021) Nasalmente a mácula está localizado o disco óptico, que é formado pelos axônios das células ganglionares, que compõe o nervo óptico. (PTITO, BLEAU, BOUSKILA, 2021)

A retina humana é uma estrutura composta por fotorreceptores, células bipolares, células ganglionares, células horizontais e células amácrinas. Estes neurônios se dividem em 10 camadas, que se interconectam no sentido vertical e horizontal, entre si. (PTITO, BLEAU, BOUSKILA, 2021) As camadas da retina (FIGURA 1) são, de dentro para fora: a membrana limitante interna, a camada de fibras nervosas da retina, a camada de células ganglionares, a camada plexiforme interna, a camada nuclear interna, a camada plexiforme externa, a camada nuclear externa, a membrana limitante externa, a camada de fotorreceptores e o epitélio pigmentar. (PTITO, BLEAU, BOUSKILA, 2021)

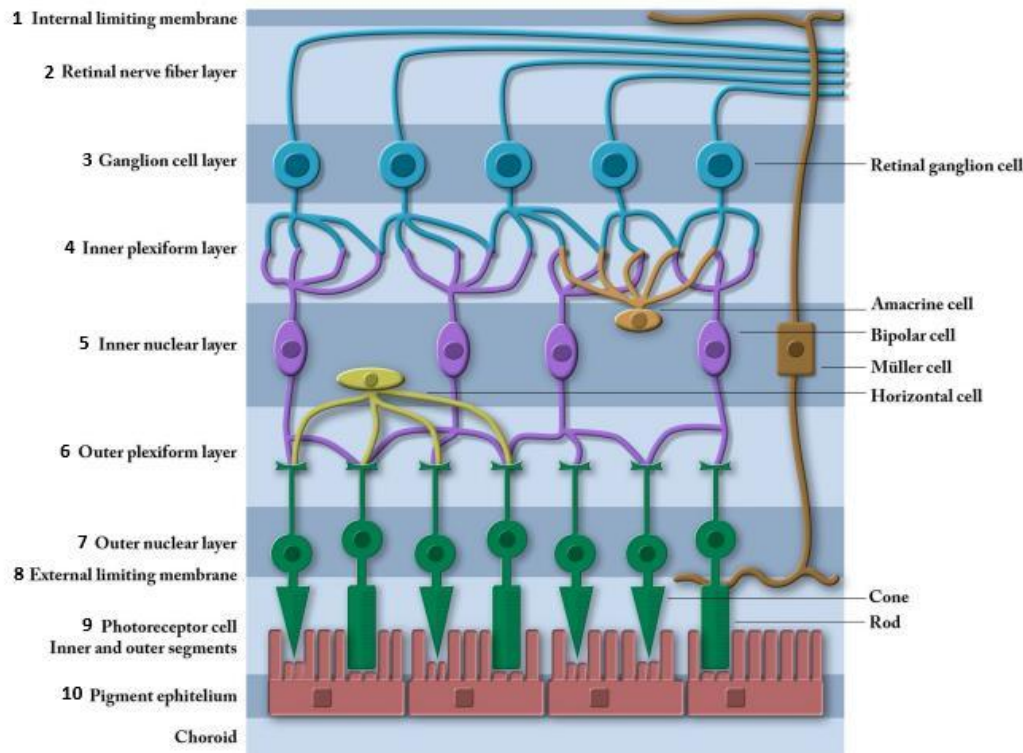
A retina, sendo uma extensão anatômica e funcional do SNC, compartilha características imunológicas, embriológicas e estruturais com o cérebro, possibilitando o uso de técnicas não invasivas para a detecção precoce de doenças do SNC. (LONDON, BENHAR, SCHWARTZ, 2013) Diversas doenças neurodegenerativas, como esclerose múltipla, doença de Parkinson e Alzheimer, apresentam manifestações oculares que precedem os sintomas no cérebro, sugerindo que investigações oftalmológicas podem contribuir para diagnósticos precoces e, conseqüentemente, para o manejo clínico mais eficaz dessas condições. (LONDON, BENHAR, SCHWARTZ, 2013)

Estudos prévios demonstraram que a degeneração de células ganglionares e a presença de depósitos de proteínas anômalas na retina são indicativos de processos neurodegenerativos, como os observados na DP. (LONDON, BENHAR, SCHWARTZ, 2013) Na DP, a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra leva a uma série de sintomas motores, como tremores e rigidez muscular. (ARMSTRONG, OKUN, 2020) No entanto,

déficits visuais, como sensibilidade reduzida ao contraste e deterioração da visão de cores, também são prevalentes e, muitas vezes, subestimados. (ARCHIBALD et al., 2011) A retina, devido à sua riqueza em interneurônios dopaminérgicos, é particularmente afetada pela deficiência de dopamina característica da DP. (ARCHIBALD et al., 2011) Estudos histopatológicos mostram alterações de fotorreceptores e células ganglionares da retina, além de um afinamento significativo da camada de fibras nervosas retinianas (CFNR). (LONDON, BENHAR, SCHWARTZ, 2013)

Dessa forma, avanços nas técnicas de imagem ocular, como a OCT, podem facilitar o diagnóstico precoce e o acompanhamento terapêutico de diversas doenças do SNC, como a DP. (LONDON, BENHAR, SCHWARTZ, 2013) Assim, a integração de pesquisas oftalmológicas e neurológicas pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que beneficiem ambos os campos, e é por isso que muitos artigos científicos têm se referido a retina como “uma janela para o cérebro”. (LONDON, BENHAR, SCHWARTZ, 2013)

FIGURA 1: Demonstração esquemática das camadas da retina. 1- Membrana limitante interna, 2- Camada de fibras nervosas da retina, 3- Camada de células ganglionares, 4- Camada plexiforme interna, 5- Camada nuclear interna, 6- Camada plexiforme externa, 7- Camada nuclear externa, 8- Membrana limitante externa, 9- Camada de fotorreceptores, 10- Epitélio pigmentar.

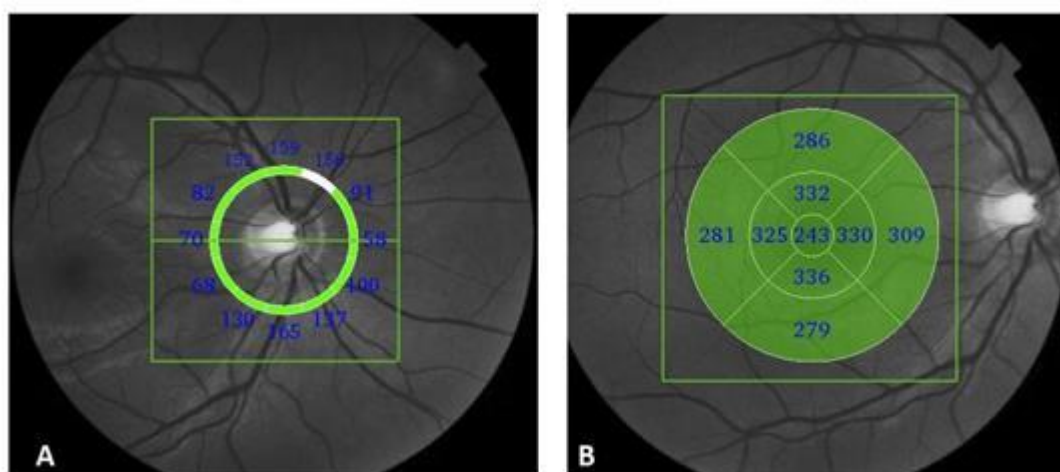


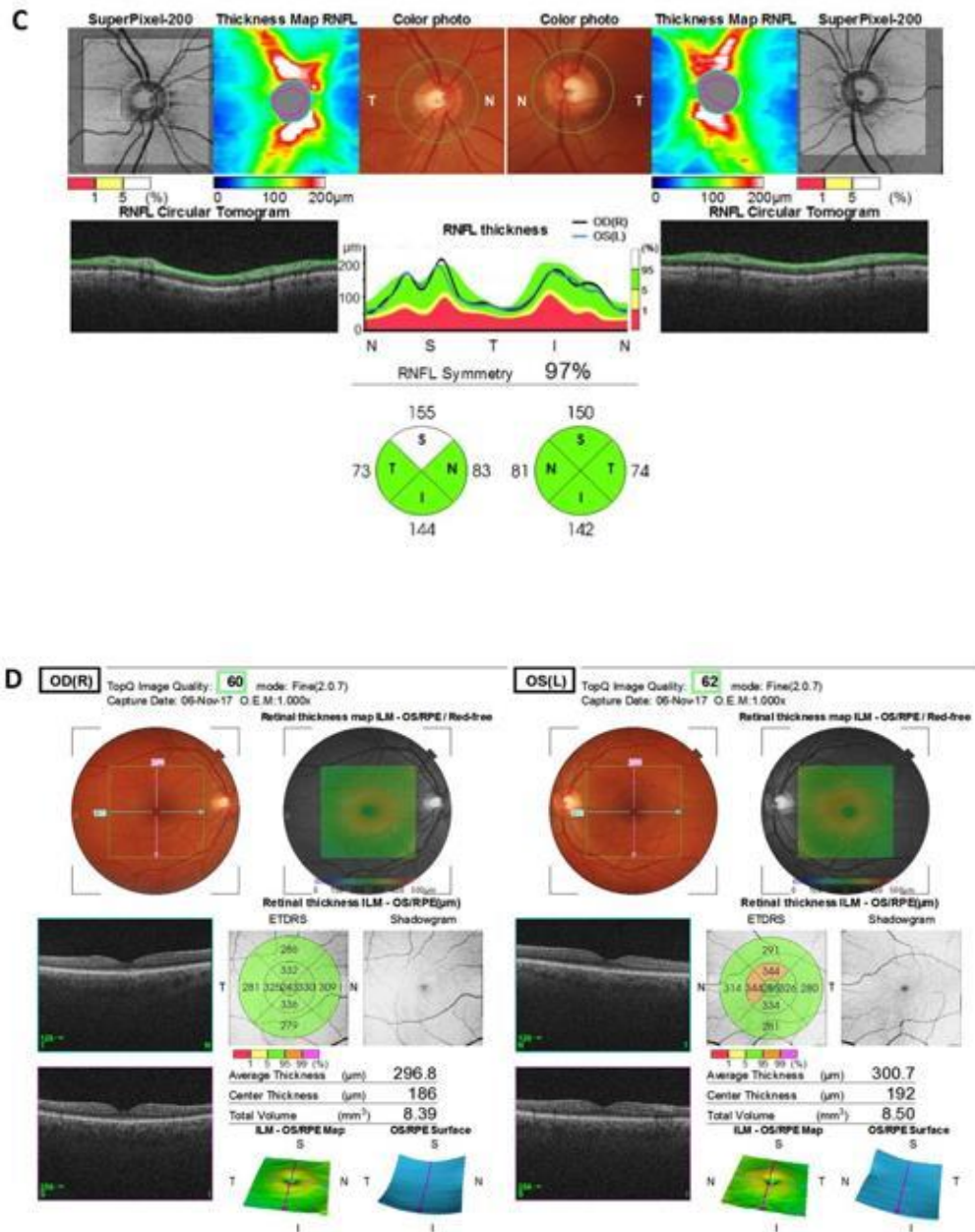
Fonte: Figura retirada do artigo de CERVERÓ, CASADO, RIANCHO (2021).

2.2 A TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA (OCT)

A técnica de tomografia permite gerar cortes de estruturas tridimensionais, tendo sido fundamental para o avanço do estudo de determinados órgãos e sistemas na medicina (FERCHER et al, 2003). Neste sentido, desde o surgimento da OCT, tivemos grande avanço no estudo das diferentes camadas e estruturas que compõe a retina e o nervo óptico, conforme ilustrado na figura 2.

FIGURA 2: 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).





Fonte: Adaptado com permissão (ALMEIDA, 2020)

Ao avaliar a retina, na região macular, costumamos dividir nove setores para estudo, de acordo com o esquema proposto pelo clássico estudo ETDRS, como demonstrado nas figuras 2, 3 e 4.

FIGURA 3: Setores de avaliação da retina na região macular, conforme o estudo ETDRS.

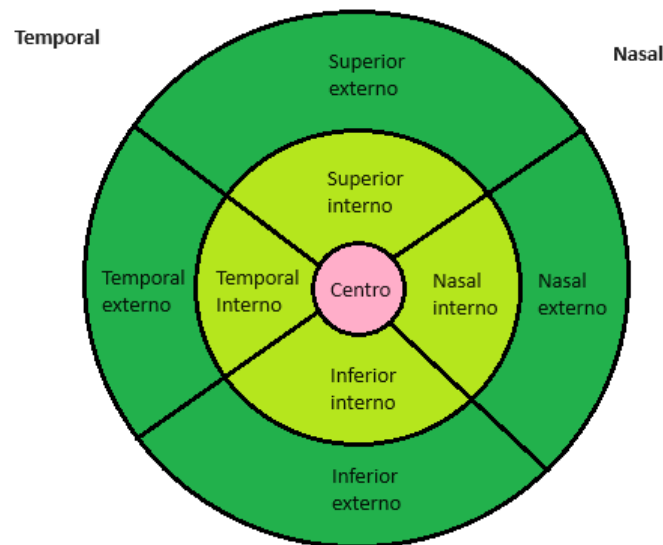
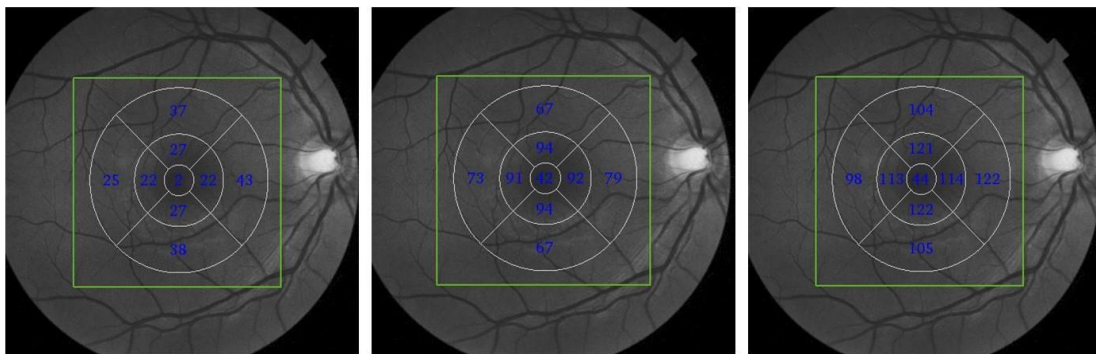


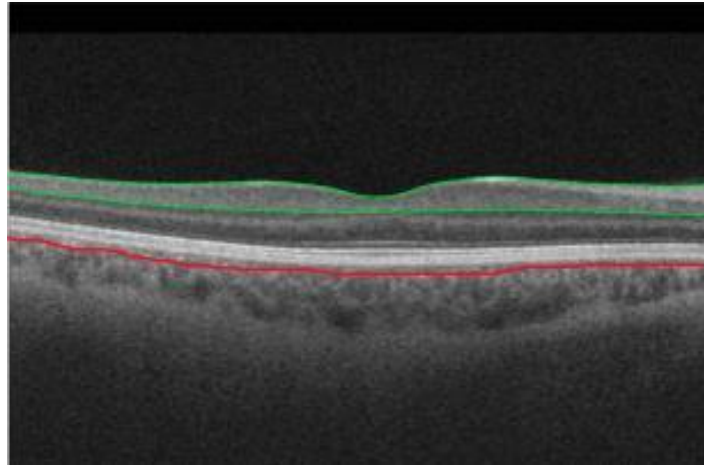
FIGURA 4: Representação esquemática dos mapas de análise das camadas internas. Superior: mapas com os valores em μm com as espessuras das camadas internas da retina divididos em nove setores de acordo com ETDRS: CFNRm (esquerda), CGR+ (centro) e CGR++ (direita).



Fonte: Adaptado com permissão (ALMEIDA, 2020)

A retina também pode ser dividida em uma camada interna e externa, conforme demonstrado na figura 5. A camada interna da retina, medida na região macular, é composta principalmente pelo complexo de células ganglionares (CCG), que é formado por 3 camadas: a camada de fibras nervosas da retina (CFNR), a camada de células ganglionares e a camada plexiforme interna (CPI). Esta camada é uma das mais estudadas e apresenta alterações relevantes em doenças neurológicas e oftalmológicas, como o glaucoma. (GHITA et al., 2023)

FIGURA 5: Imagem de OCT B-scan horizontal da região macular passando pelo centro da fóvea, demonstrando as camadas interna e externa da retina. A camada interna, que contém o CCG, está situada entre as linhas verdes, enquanto a camada externa se situa no espaço entre a segunda linha verde e a linha vermelha.



Fonte: Adaptado com permissão (CUNHA et al, 2016)

2.3 O USO DA OCT NA OFTALMOLOGIA

O exame de OCT tem se consolidado como uma ferramenta essencial no diagnóstico e monitoramento de doenças oftalmológicas, especialmente em condições que envolvem a degeneração das estruturas retinianas, como o glaucoma. O OCT oferece imagens de alta resolução da retina e do nervo óptico, possibilitando a avaliação detalhada de camadas como a camada de fibras nervosas da retina (CFNR), que é particularmente importante no glaucoma. A perda de fibras nervosas é uma característica-chave do glaucoma, e o OCT permite quantificar essa perda de maneira precisa e não-invasiva, sendo amplamente utilizada na prática clínica. (MINAKARAN et al., 2020)

O glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva que leva à perda irreversível da visão, geralmente associada ao aumento da pressão intraocular. As alterações estruturais no nervo óptico e a perda progressiva da CFNR são características precoces da doença. O OCT tem desempenhado um papel crucial ao permitir a detecção dessas mudanças estruturais antes que os sintomas clínicos se manifestem, facilitando o diagnóstico precoce e o início do tratamento para retardar a progressão da doença. (EVERETT et al., 2020) Estudos demonstram que o afinamento da CFNR detectado pelo OCT está fortemente correlacionado com a gravidade do glaucoma e pode ser utilizado como um marcador preditivo da perda visual futura. (FUJIMOTO et al., 2009)

Além da avaliação da CFNR, o OCT também permite a análise detalhada da cabeça do nervo óptico e da camada de células ganglionares da retina. Essas estruturas são frequentemente afetadas pelo glaucoma, e a visualização dessas alterações tem sido um avanço significativo no manejo da doença. A capacidade da OCT de fornecer medições quantitativas precisas de espessura retiniana e escavação do nervo óptico tem sido uma ferramenta valiosa para monitorar a eficácia do tratamento e ajustar a terapia conforme a necessidade. (FERCHER, 1996)

Um dos maiores benefícios da OCT no manejo do glaucoma é sua capacidade de detectar alterações subclínicas, ou seja, alterações que ocorrem antes que o paciente perceba qualquer perda de visão. Isso é particularmente importante, pois a perda visual no glaucoma é tipicamente irreversível. Com o uso do OCT, os oftalmologistas podem iniciar intervenções terapêuticas mais cedo, potencialmente retardando ou evitando a progressão da doença para estágios mais avançados. (MINAKARAN et al., 2020)

Além disso, a evolução da tecnologia OCT, como a introdução da OCT de domínio espectral (SD-OCT) e a OCT de fonte de varredura (SS-OCT), tem aumentado ainda mais a precisão e a velocidade das medições. Essas inovações permitem que os clínicos adquiram imagens mais amplas e detalhadas da retina em menos tempo, aumentando a eficiência dos exames e melhorando o acompanhamento de longo prazo dos pacientes com glaucoma. (EVERETT et al., 2020).

O OCT é uma ferramenta essencial no diagnóstico e no acompanhamento de doenças retinianas, como a retinopatia diabética, a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) nas suas formas seca e úmida, e as oclusões vasculares da retina. Sua importância reside na capacidade de fornecer imagens de alta resolução das camadas da retina, permitindo a visualização de alterações estruturais e a quantificação precisa da espessura retiniana. (PACHADE et al., 2021)

Na retinopatia diabética, o OCT é fundamental para a detecção de edema macular diabético, caracterizado pelo acúmulo de fluido na retina, levando ao espessamento retiniano e à perda visual. Além disso, o exame permite identificar alterações como a presença de exsudatos duros e cistos intrarretinianos, que são importantes para o planejamento terapêutico, como o uso de injeções intravítreas de anti-VEGF ou corticoides. O monitoramento regular com OCT ajuda a avaliar a resposta ao tratamento e a ajustar a abordagem terapêutica conforme necessário. (PACHADE et al., 2021)

Na forma seca da DMRI, o OCT é utilizado para monitorar a presença de drusas (depósitos lipídicos na retina) e o afinamento das camadas retinianas, o que pode indicar progressão para estágios avançados da doença. Na forma úmida (exsudativa), o OCT é indispensável para a detecção de neovascularização macular e acúmulo de fluido subretiniano, orientando o uso de tratamentos como injeções intravítreas. O exame possibilita também o acompanhamento da eficácia do tratamento, verificando a redução do fluido subretiniano ou intrarretiniano após as terapias. (PACHADE et al., 2021)

O OCT permite identificar sinais de edema macular secundário a oclusões venosas ou arteriais da retina, como a oclusão da veia central da retina ou da artéria central da retina. Esses achados são cruciais para a decisão terapêutica, já que o edema macular pode ser tratado com injeções de anti-VEGF ou corticoides. Além disso, o OCT auxilia na avaliação de complicações a longo prazo, como a atrofia retiniana, e no ajuste do tratamento conforme a resposta observada. (PACHADE et al., 2021)

O OCT não só proporciona um diagnóstico detalhado, como também permite a monitorização contínua das doenças retinianas. Isso é particularmente útil para avaliar a eficácia de tratamentos, identificar recidivas precoces e adaptar o manejo clínico de forma personalizada. Sua utilização reduz a necessidade de exames invasivos, como a angiografia com fluoresceína, tornando-o uma opção mais segura e confortável para os pacientes. A capacidade do OCT de detectar alterações sutis nas camadas da retina e na integridade do epitélio pigmentar retiniano o torna uma ferramenta indispensável para a prática clínica diária, permitindo que oftalmologistas identifiquem alterações precoces que poderiam passar despercebidas em um exame de fundo de olho convencional. (PACHADE et al., 2021) Em resumo, o OCT é um exame essencial no arsenal diagnóstico e terapêutico das doenças retinianas, oferecendo precisão e detalhamento que transformam a abordagem clínica dessas patologias, melhorando os desfechos visuais e a qualidade de vida dos pacientes.

2.4 O USO DA OCT NA NEUROLOGIA

A utilização do OCT em neurologia tem avançado significativamente nos últimos anos, especialmente no monitoramento de doenças neurodegenerativas e desmielinizantes. O OCT permite a visualização detalhada da retina, possibilitando a detecção precoce de alterações que indicam a progressão da doença antes do surgimento de sintomas clínicos evidentes. (XIE; DONALDSON; MARGOLIN, 2022) A retina e o córtex cerebral compartilham de similaridades embriológicas, bioquímicas e histológicas, o que tem suscitado a investigação da estrutura das camadas da retina como uma possível “janela” para acessar o sistema nervoso central. (CUNHA et al, 2022)

Em uma revisão sistemática com meta-análise, Petzold et al (2017) concluíram que o OCT poderia ser um exame interessante no contexto de avaliação do diagnóstico e seguimento de pessoas portadoras de EM, demonstrando que estes pacientes, em fase mais crônica da doença, apresentavam afilamento da CFNR na região peripapilar e das camadas de células ganglionares e plexiforme interna na região macular, em relação aos controles saudáveis. Costello et al (2008) demonstrou que pacientes com EM, na fase de neurite óptica aguda, apresentam espessamento da CFNR na região peripapilar. As meta-análises de Mirmosyeb et al (2023) sugerem que algumas medidas do OCT podem se correlacionar com alterações em escalas de funcionalidade da doença, como a *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), além de correlacionar a espessura da CFNR com a progressão de alterações cognitivas no curso da doença.

Uma meta-análise de Nepal et al (2022) demonstrou que pacientes com ELA tendem a apresentar uma espessura substancialmente menor da camada nuclear interna da retina em relação a indivíduos saudáveis. Em outra meta-análise com 26 estudos envolvendo 1530 pacientes com migrânea, Lin et al (2021) demonstraram que a espessura da CFNR estava significativamente reduzida em relação aos controles, principalmente em pacientes com migrânea com aura.

Na DA, as evidências de estudos com OCT também são cada vez mais contundentes. Vários estudos demonstram que existe uma redução da espessura da CFNR, mesmo em pacientes que apresentam apenas comprometimento cognitivo leve (CCL). (LEE et al, 2018; PAQUET et al, 2007; GAO et al, 2015) CUNHA et al (2016) e Almeida et al (2019), ao avaliarem pacientes com DA e com CCL, demonstraram que ambos tiveram significativa redução de espessura da CFNR em relação aos controles. A redução da espessura desta camada é ainda mais pronunciada na DA, sugerindo haver uma possível relação da gravidade do comprometimento cognitivo com o grau de lesão neuronal na CFNR. Nestes estudos ficou demonstrado haver redução da espessura do complexo de células ganglionares na região macular em pacientes com CCL e DA que, novamente, também se correlacionou com o grau de gravidade do déficit cognitivo. (CUNHA et al, 2016; ALMEIDA et al, 2019)

Iseri et al (2006) mostraram uma correlação entre a pontuação no Mini-Exame de Estado Mental (MEEM) e alterações em visualizadas no OCT. Tal achado foi corroborado no estudo de Cunha et al. (2016) que demonstrou associação estatisticamente significativa envolvendo a redução de espessura da CFNR, da espessura macular total e do complexo de células ganglionares (CCG), com um pior desempenho no MEEM.

Na Doença de Huntington, há evidências de que a espessura da retina macular e seu volume mostraram correlação inversa com a pontuação da Escala Unificada de Doença de Huntington. Um estudo recente destacou o afinamento das camadas internas da retina, como a CFNR e a camada de células ganglionares, associando-as à progressão da doença. Contudo, as evidências ainda são limitadas e contraditórias, exigindo mais estudos longitudinais (XIE; DONALDSON; MARGOLIN, 2022).

Na hipertensão intracraniana idiopática (HII), que é uma condição que pode causar edema de papila e perda visual, a OCT é bastante útil no monitoramento da doença. A OCT permite a avaliação detalhada da morfologia do nervo óptico, fornecendo dados precisos sobre o edema e possíveis sinais de neuropatia óptica, o que facilita a tomada de decisões sobre intervenções terapêuticas, como a necessidade de cirurgias. (XIE; DONALDSON; MARGOLIN, 2022; CUNHA, 2015)

A utilização da OCT no monitoramento de acidentes vasculares cerebrais (AVCs) também tem sido explorada. Segundo Xie, Donaldson e Margolin (2022), o AVC pode causar degeneração neuroaxonal na retina, detectável por meio da redução da espessura da CNFR e do CCG. Esses achados podem ajudar a identificar a extensão do dano cerebral e prever a recuperação funcional dos pacientes. Além disso, a OCT pode ser útil para diferenciar lesões pré-geniculadas de lesões pós-geniculadas, uma distinção importante para o prognóstico e manejo dos pacientes com comprometimento visual. (XIE; DONALDSON; MARGOLIN, 2022)

2.5 DOENÇA DE PARKINSON – FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

A doença de Parkinson (DP) é caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, uma estrutura no mesencéfalo responsável pelo controle motor. Essa perda de neurônios resulta em uma série de sintomas motores, como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural. De acordo com a hipótese de Braak, a fisiopatogenia da DP inicia-se nas regiões do bulbo olfatório e do tronco encefálico, progredindo para outras áreas do cérebro, como a substância negra, e eventualmente atingindo o córtex cerebral nas fases mais avançadas da doença. (ARMSTRONG; OKUN, 2020)

Além das alterações motoras, a DP também apresenta acúmulo de corpos de Lewy, compostos principalmente por agregados de alfa-sinucleína. Estes agregados podem ser encontrados não apenas na substância negra, mas também em outras áreas do sistema nervoso, o que explica a ampla gama de sintomas não motores, como depressão, distúrbios do sono e comprometimento cognitivo. A DP é classificada como uma sinucleinopatia, e os corpos de Lewy desempenham um papel importante na progressão da degeneração neuronal. (TOLOSA et al., 2021)

Estudos, como o de Harnois e Di Paolo (1990), demonstram claramente a redução das células dopaminérgicas na retina de pacientes com DP. Além disso, há evidências da deposição de alfa-sinucleína e formação de corpúsculos de Lewy no tecido retiniano, ao longo da doença. (ORTUÑO-LIZARÁN et al., 2018) Estas alterações fisiopatológicas que ocorrem na DP tornam os sintomas visuais bastante comuns no curso da doença. (WANG et al., 2022)

Os critérios diagnósticos da doença de Parkinson são baseados principalmente em sinais clínicos motores. O diagnóstico é estabelecido pela presença de bradicinesia, associada a pelo menos um dos seguintes sintomas: tremor de repouso, rigidez muscular ou instabilidade postural. Embora a resposta à levodopa seja um critério auxiliar importante, outros exames, como a cintilografia com transportador de dopamina (DaT-SPECT), podem ser úteis para confirmar o diagnóstico em casos incertos. Essa técnica é altamente sensível e específica para detectar a perda de neurônios dopaminérgicos, ajudando a diferenciar a DP de outras condições, como o tremor essencial. (ARMSTRONG; OKUN, 2020)

No entanto, o diagnóstico precoce da DP continua sendo um desafio. Muitos pacientes apresentam sintomas não motores, como constipação, distúrbios do sono e perda de olfato, anos antes do início dos sintomas motores. Esses sinais, que fazem parte da fase prodrômica da DP, são difíceis de identificar clinicamente e podem ser confundidos com outras condições. Estudos indicam que o distúrbio comportamental do sono REM é um dos preditores mais fortes para o desenvolvimento posterior da DP, com mais de 90% dos pacientes

com essa condição evoluindo para alguma sinucleinopatia, como a própria DP ou a demência com corpos de Lewy. (ARMSTRONG; OKUN, 2020)

Os desafios diagnósticos são exacerbados pela sobreposição de sintomas com outras doenças neurodegenerativas. A atrofia de múltiplos sistemas (AMS) e a paralisia supranuclear progressiva (PSP) são exemplos de condições que compartilham muitos dos sintomas motores da DP, dificultando a diferenciação clínica. Segundo Rizzo et al. (2016), até 24% dos pacientes diagnosticados clinicamente com DP acabam sendo reclassificados com outro tipo de parkinsonismo após o acompanhamento longitudinal, destacando a necessidade de ferramentas diagnósticas mais precisas. (RIZZO et al., 2016)

Apesar dos avanços nos critérios diagnósticos, o uso de biomarcadores e exames de imagem ainda é limitado na prática clínica. Estudos sobre biomarcadores de fluido, como a alfa-sinucleína no líquido cefalorraquidiano, são promissores, mas ainda carecem de validação suficiente para serem amplamente utilizados no diagnóstico precoce da DP. A neuroimagem funcional, como a ressonância magnética com análise do índice parkinsoniano, pode ajudar a distinguir a DP de outras formas de parkinsonismo atípico, como a PSP, mas esses métodos ainda não são amplamente acessíveis. (TOLOSA et al., 2021)

Tecnologias emergentes, como a análise de imagem por tomografia por emissão de pósitrons (PET), têm mostrado potencial para a detecção precoce da DP. Essa técnica permite visualizar diretamente o déficit dopaminérgico nas áreas afetadas do cérebro, o que pode auxiliar na confirmação do diagnóstico em estágios iniciais. No entanto, seu uso é geralmente limitado a centros de pesquisa, e a aplicação clínica em larga escala ainda enfrenta barreiras, como o alto custo e a disponibilidade restrita. (RIZZO et al., 2016)

Os avanços na genética também oferecem novas perspectivas para o diagnóstico da DP. Várias formas monogênicas de parkinsonismo têm sido identificadas, sendo que mutações nos genes LRRK2 e GBA estão entre as mais comuns. Testes genéticos podem ser indicados em alguns pacientes selecionados, com início precoce da doença ou com histórico familiar, permitindo um diagnóstico mais preciso e a participação em estudos clínicos específicos para esses subtipos. (ARMSTRONG; OKUN, 2020)

As escalas de avaliação de Parkinson são ferramentas essenciais para medir a gravidade da doença, avaliando de forma padronizada aspectos motores e não motores da doença. Entre as escalas mais reconhecidas estão a *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), a escala de *Schwab and England* (S&E) e a escala de *Hoehn-Yahr* (H-Y). Recentemente também foi desenvolvida a escala de avaliação de sintomas não motores da doença. Cada uma dessas escalas possui pontos positivos e limitações que devem ser considerados em sua aplicação clínica.

A UPDRS é uma das escalas mais amplamente utilizadas para avaliar a doença de Parkinson, pois oferecendo uma abordagem sobre os sintomas

motores e não motores da doença. Ela foi validada em diversos contextos clínicos e mostrou boa confiabilidade inter e intraexaminador. No entanto, um de seus desafios é a complexidade e o tempo necessário para sua aplicação completa. (RAMAKER et al., 2002)

A escala Hoehn e Yahr é bastante utilizada para classificar os estágios da doença de Parkinson com base nos sintomas motores. Ela é simples, rápida e prática, oferecendo uma visão geral da progressão da doença. Contudo, a simplicidade da escala também é sua limitação, pois não leva em consideração os sintomas não motores, que são extremamente relevantes para o bem-estar dos pacientes. (POSTUMA et al., 2015)

A escala de S&E se concentra na avaliação da capacidade funcional do paciente. Ela classifica os pacientes em uma escala de 0 a 100%, com base na independência para realizar atividades diárias. A simplicidade é uma de suas vantagens, tornando-a de fácil aplicação em ambientes clínicos. No entanto, por ser muito focada na funcionalidade, pode não captar nuances importantes dos sintomas motores ou não motores, especialmente nas fases iniciais da doença. (RAMAKER et al., 2002)

A escala de sintomas não motores foi desenvolvida especificamente para capturar os sintomas não motores da doença de Parkinson, um aspecto frequentemente negligenciado em outras escalas. Estudos demonstraram que esta escala tem forte correlação com a qualidade de vida dos pacientes e é uma ferramenta útil para identificar alterações ao longo do tempo. (VAN WAMELEN et al., 2021)

Do ponto de vista positivo, essas escalas permitem uma melhor padronização da avaliação da doença de Parkinson, facilitando a comparação entre pacientes e a monitorização da progressão da doença. No entanto, a maioria dessas escalas ainda enfrenta o desafio de lidar com a heterogeneidade da doença, que afeta cada paciente de maneira diferente. (POSTUMA et al., 2015) Além disso, a aplicação dessas escalas na prática clínica exige um bom treinamento dos profissionais de saúde, especialmente no que se refere à UPDRS, que é mais complexa. (RAMAKER et al., 2002)

Em conclusão, nenhuma escala isolada é ideal para abranger todas as facetas da doença de Parkinson. A combinação de diferentes escalas pode oferecer uma visão mais completa da condição do paciente, equilibrando a avaliação de sintomas motores e não motores, além de incluir aspectos funcionais. Enquanto do ponto de vista do diagnóstico da doença, ainda existem muitos desafios a serem superados para melhorar sua acurácia e a capacidade de identificação em fases mais precoces da doença.

2.6 ALTERAÇÕES VISUAIS E USO DO OCT NA DP

Pacientes com doença de Parkinson podem apresentar uma vasta gama de distúrbios visuais ao longo do curso da doença, que vão desde dificuldades de leitura, visão dupla ou, até mesmo, dificuldades de realizar tarefas que necessitam do auxílio da visão. (WEIL et al, 2016) Até um quarto dos pacientes com DP podem sofrer com alucinações de natureza visual, a medida em que a doença progride. (WEIL et al, 2016) Outros sintomas visuais, como a diminuição da percepção de contraste, dificuldades na discriminação de cores, alterações na percepção de movimentos e sacadas hipométricas, podem estar presentes. (ARCHIBALD et al, 2011) Há também, estudos que sugerem que sintomas motores mais graves se associam a uma acuidade visual reduzida nestes pacientes. (FÉNELON et al, 2000)

Os déficits visuais apresentados pelos pacientes com DP sugerem mecanismos relacionadas com alterações que geram o envolvimento de células e camadas da retina. (WEIL et al, 2016; FÉNELON et al, 2000) Estudos de autópsia realizados em pacientes com DP após a morte demonstram que existe uma redução da concentração de dopamina na retina destes pacientes. (HARNOIS; DI PAOLO, 1990). A atividade elétrica da retina também se encontra diminuída em paciente com DP quando comparado com controles, em estudos utilizando eletrorretinograma. (TAGLIATI; BODIS-WOLLNER; YAHR, 1996). Com o avanço da tecnologia, o OCT veio a somar na compreensão destes mecanismos e alterações retinianas que ocorrem na doença. (CUNHA, 2022)

Em 2009, Hajee e colaboradores estudaram os olhos de 24 pacientes com DP e de 17 controles e observaram uma redução significativamente relevante na espessura da CFNR peripapilar. Jimenez et al (2014) compararam 102 olhos de 52 pacientes portadores de DP com 97 olhos de 50 indivíduos no grupo controle, avaliando esses pacientes com OCT. Neste estudo, eles demonstraram uma redução significativa da espessura média de CFNR peripapilar comparada com o grupo controle. Essa redução foi observada, com significância estatística, em todos os quadrantes (superior, inferior, nasal e temporal) da camada de fibras nervosas peripapilares dos pacientes com DP. (JIMÉNEZ et al, 2014) Outro achado extremamente importante, foi uma correlação inversa entre tempo e a gravidade da doença (medida pela escala UPDRS) com a espessura da camada de fibras peripapilares da retina. Estes achados sugerem que o OCT pode ser um importante exame na avaliação da gravidade e para monitorar sinais de progressão na DP. (JIMÉNEZ et al, 2014)

Em uma meta-análise publicada por Chrysou et al. (2019), onde foram incluídos 36 estudos, totalizando 1916 pacientes com DP e 2006 controles, concluiu-se que há uma redução estatisticamente significativa da espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar, além da redução da espessura do complexo de células ganglionares e camada plexiforme interna dos pacientes com DP em relação aos controles. (CHRYSOU; JANSONIUS; VAN LAAR, 2019).

Em um estudo de Garcia-Martin et al. (2014) os autores utilizaram métodos de potencial evocado visual, eletrorretinograma e OCT tentando

correlacionar a presença de alterações visuais e diminuição da espessura de camadas da retina com a gravidade da DP e perda de qualidade de vida nesses pacientes. O estudo avaliou 46 pacientes com DP, fazendo uma comparação com 36 controles. Neste estudo, os autores concluíram que os parâmetros visuais (medidos através do potencial evocado visual e eletrorretinograma) e os parâmetros estruturais da retina (medidos através da avaliação da espessura das CFNR peripapilar no OCT) encontravam-se diminuídos nos pacientes com DP em relação aos controles. (GARCIA-MARTIN, 2014) As medidas da camada de fibras nervosas da retina se correlacionaram negativamente com a escala de Hoehn e Yahr, demonstrando uma relação entre a redução da espessura das camadas da retina com uma maior gravidade da doença. Além disso, o maior dano na CFNR peripapilar medido pela OCT e mais alterações no potencial evocado visual, também se correlacionaram com piores desfechos em termos de qualidade de vida, medida através de questionários padronizados. (GARCIA-MARTIN, 2014)

No estudo realizado por Wang et al. (2022), foram avaliadas as alterações estruturais da retina em diferentes estágios da DP, com ênfase na espessura da camada plexiforme interna (CPI). Os resultados indicaram uma redução significativa da espessura média da CFNR peripapilar e da espessura retiniana macular total pacientes com DP quando comparados aos controles saudáveis. Notavelmente, as camadas celulares ganglionares e a CPI apresentaram afinamento significativo já nos estágios iniciais da DP (Hoehn-Yahr I), sugerindo seu potencial como biomarcadores precoces da doença (WANG et al., 2022).

A relação entre as alterações retinianas observadas por OCT e os sintomas motores e não motores da DP foi outro ponto de destaque do estudo. Houve correlação negativa entre a espessura das camadas CCG e CPI e os escores da Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (MDS-UPDRS III), indicando que o afinamento dessas camadas acompanha a progressão dos sintomas motores. Além disso, essas alterações estruturais também foram associadas a sintomas não motores, como distúrbios do sono REM, sonolência diurna excessiva e depressão, reforçando a hipótese de que a retina pode refletir a degeneração neurodegenerativa sistêmica presente na DP (WANG et al., 2022).

Por fim, o estudo evidenciou o potencial diagnóstico da espessura da CPI no quadrante superior interno como um indicador precoce da DP. A análise de curvas ROC revelou que a CPI, no quadrante superior interno, apresentou a melhor performance diagnóstica para diferenciar pacientes em estágio inicial (Hoehn-Yahr I) de controles saudáveis, com sensibilidade de 75,06% e especificidade de 81,67%. Estes achados destacam a importância da avaliação detalhada das camadas intrarretinianas por OCT como uma ferramenta complementar para o diagnóstico precoce e monitoramento da progressão da DP (WANG et al., 2022).

Zou et al. (2020) descreveram em seu estudo os benefícios do OCT como biomarcador não-invasivo para avaliar a progressão da DP. Todavia, também existem estudos que embasam alterações visualizadas através da OCT em camadas da retina de pacientes portadores de outras formas de parkinsonismo, como a paralisia supranuclear progressiva (PSP), a atrofia de múltiplos sistemas ou a degeneração corticobasal. (ALBRECHT et al, 2012) Além disso, parece haver diferença entre as alterações retinianas encontradas na DP e em outras formas de parkinsonismo atípicas, como a PSP. (ALBRECHT et al, 2012) Em um estudo de Sevim et al. (2018), os autores observaram que havia uma diminuição da espessura da parte superior da camada de fibras peripapilares, da camada de células ganglionares da mácula e da camada plexiforme interna, de pacientes com PSP de forma muito mais pronunciada que em paciente com DP.

Finalmente, é preciso ressaltar que ainda existe alguma variabilidade entre os achados encontrados entre os estudos que avaliaram alterações encontradas na OCT e progressão da DP, entretanto também é importante ressaltar que na grande maioria dos estudos houve algum tipo de correlação entre alterações em uma ou mais camadas da retina com a DP e outros tipos de parkinsonismo (MAILANKODY, 2015; MAILANKODY, 2019)

3 JUSTIFICATIVA

Embora a doença de Parkinson (DP) seja uma das condições neurodegenerativas mais comuns e com crescente prevalência devido ao envelhecimento populacional, seu diagnóstico permanece amplamente dependente de parâmetros clínicos, o que frequentemente resulta em detecção tardia (ARMSTRONG; OKUN, 2020). Estudos têm sugerido que a espessura das camadas da retina, avaliada por meio de Tomografia de Coerência Óptica (OCT), pode correlacionar-se com a progressão dos sintomas motores e não motores da DP, mas há resultados conflitantes sobre essa associação.

Algumas pesquisas mostram correlações promissoras, enquanto outras não demonstram relação significativa entre as alterações retinianas e a progressão da doença. Dada essa controvérsia, este estudo busca explorar de forma mais aprofundada a correlação entre sintomas motores, não motores e cognitivos da DP com as medidas de espessura retiniana, contribuindo para o debate sobre o uso do OCT como um biomarcador não invasivo e complementar na avaliação de pacientes com DP.

4 HIPÓTESE DO ESTUDO

A hipótese nula é que não existe correlação da espessura das camadas da retina com a gravidade de sintomas motores, não-motores e cognitivos da DP em comparação com controles saudáveis. A hipótese alternativa é de que existe uma correlação.

5 OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo principal é demonstrar a correlação da espessura da retina total, bem como das camadas internas e externas da retina, medidas através do OCT, com sintomas motores, não-motores e cognitivos em pacientes com DP.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal. E realizado em um único centro.

6.2 AMOSTRA E COLETA DE DADOS

Foi selecionada uma amostra por conveniência de 46 olhos de 23 pacientes com DP e 40 olhos de 20 controles saudáveis. A amostra foi coletada no Ambulatório de Distúrbios de Movimento do serviço de Neurologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, em Minas Gerais, Brasil. O estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética desta instituição (CAAE 31830920.0.0000.5147). Todos os sujeitos preencheram consentimento informado por escrito (Apêndice A) antes da inscrição e nenhum menor de idade foi incluído. O período de recrutamento foi de 1º de fevereiro de 2022 a 1º de junho de 2023.

A avaliação dos pacientes foi feita por neurologista, com diagnóstico de DP baseados nos critérios da MDS (POSTUMA et al., 2015). Dados clínicos incluindo idade, anos de escolaridade, tempo de diagnóstico, duração dos sintomas, tratamentos e medicamentos atuais e anteriores foram coletados. Os sintomas motores do paciente foram avaliados seguindo o exame padronizado da parte III da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson da Sociedade de Distúrbios do Movimento (MDS-UPDRS) nos estados ON e OFF, e o estadiamento da doença foi feito utilizando-se as escalas de Hoehn-Yahr (H-Y) e Schwab & England (S&E) (em “Anexos”).

Avaliações cognitiva, funcional e de sintomas não-motores também foram realizadas em todos os participantes do estudo, utilizando o Índice de Independência de Katz, o questionário de Pfeffer de Atividades de Vida Diária, o Minixame do Estado Mental (MEEM), a Bateria de Avaliação Frontal (FAB) e a Escala de Sintomas Não-Motores da Sociedade de Distúrbios do Movimento (em “Anexos”). Com relação a Escala de Sintomas Não-Motores, foi realizada uma análise numérica mais global desta escala, envolvendo a pontuação do escore total do paciente nesta escala, sem envolver uma análise pormenorizada de seus subitens.

Os pacientes com DP e controles também foram submetidos a uma avaliação oftalmológica realizada por especialista, que avaliou a melhor acuidade visual corrigida (medida com gráfico de Snellen padrão a seis metros), biomicroscopia com lâmpada de fenda, tonometria de aplanção de Goldmann, fundoscopia e varredura de OCT usando o OCT Swept-Source (SS-OCT) DRI Triton (Topcon), disponível comercialmente. A avaliação oftalmológica, assim como a realização do exame de OCT, tanto nos doentes quanto nos controles, foi realizada no Hospital de Olhos Juiz de Fora, Minas Gerais.

As medidas de espessura macular total, interna e externa foram baseadas em três imagens de SS-OCT de alta definição, centradas na fóvea, em um padrão de rastreamento cobrindo uma área de 7x7mm, com densidade de varredura de 512 x 256 pixels. Os critérios para definição de imagens de OCT aceitáveis incluíram: ausência de movimentos oculares, definidos como uma mudança abrupta capaz de desconectar completamente um grande vaso retiniano; nível de intensidade de sinal consistente em toda varredura e ausência de faixas pretas, causadas pelo piscar, durante todo o tempo de aquisição.

O *software* do equipamento calculou os parâmetros de espessura macular total, interna e externa, com base no mapa do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Este mapa é dividido em nove setores, incluindo a fóvea (1mm), os setores internos (3mm ao redor do centro da fóvea) e os setores externos (6mm ao redor do centro da fóvea). Os setores internos e externos, são divididos em: nasal, temporal, superior e inferior (Figuras 2, 3 e 4).

O *software* do OCT calcula automaticamente a espessura em microns (μm) destes nove setores e a espessura macular média, além de delimitar a medida da espessura das camadas internas e externas da retina, na região macular. O parâmetro de espessura macular interna compreende o somatório da espessura da CFNR, com a camada de células ganglionares e camada plexiforme interna, sendo referida como CCG. As medições da espessura macular externa foram calculadas como a diferença entre as espessuras maculares total e interna, incluindo as seguintes camadas: nuclear interna, plexiforme externa, nuclear externa e camada de fotorreceptores.

6.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO ESTUDO

Os critérios de exclusão do estudo incluíram: idade inferior a 18 anos, incapacidade ou pouca colaboração para realização do exame de OCT; história prévia de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e/ou insuficiência renal; hipertensão arterial sistêmica mal controlada e com sinais de lesão de órgãos-alvo; insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca grave; diabetes mellitus; participantes analfabetos ou com menos de quatro anos de escolaridade; cirurgia ocular prévia (exceto catarata não complicada ou cirurgia refrativa 6 meses antes), doença macular, glaucoma ou outra neuropatia óptica, pressão intraocular >21 mmHg, refração esférica $> \pm$ seis dioptrias e refração cilíndrica $> \pm$ três dioptrias, córnea ou opacidades de catarata impedindo imagens de OCT de boa qualidade. Também foram excluídos pacientes com outros tipos de parkinsonismo que não a DP e portadores de outras doenças neurológicas crônicas.

6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi usado o teste de Wilcoxon para comparar o desempenho nos testes cognitivos e funcionais dos pacientes com DP e controles. Os dados de OCT dos pacientes com DP e controles foram comparados usando modelos de equações estimadas generalizadas (EEG). A análise de EEG foi escolhida para compensar a inclusão de ambos os olhos do mesmo participante. Os modelos de EEG foram, portanto, usados para ajustar as correlações entre pacientes e entre olhos. A correlação de Sperman foi usada para avaliar a correlação entre as medidas da espessura da OCT e os valores da avaliação de sintomas cognitivos, funcionais e não-motores. Os resultados foram considerados significativos quando obtido $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas no software R, v 4.2.0.

7 RESULTADOS

Neste estudo visamos demonstrar a correlação da espessura da retina e de suas camadas, medidas através da OCT, com sintomas motores, não-motores e cognitivos da DP.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes com doença de Parkinson e controles saudáveis.

Característica	DP n=23	Controles n=20	p-valor
Idade (DP)	59 (8)	58 (10)	0.76*
Média	45-76	43-81	
Mínimo-Máximo			
Sexo Masculino	15 (65%)	9 (45%)	0.045**
Escolaridade (anos)			
1 - 3	0 (0%)	2 (10%)	0.079&
4 - 7	7 (37%)	4 (20%)	0.164&
> 7	12 (63%)	14 (70%)	0.280&
Tempo de diagnóstico			
Mediana [25%-75%]	8 [6-11]		
Mínimo-Máximo	2 – 23		
UPDRS III			
Média (DP)	35 (13)		
Mínimo-Máximo	12 – 61		
Hoehn-Yahr			
1	3 (14%)		
2	13 (62%)		
3	3 (14%)		
4	1 (4.8%)		
5	1 (4.8%)		
Schwab & England			
Mediana [25%-75%]	80 [65-90]		
Mínimo-Máximo	40-100		

Legenda: DP: Desvio-Padrão, UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale. Apenas o P-valor menor do que 0.05 foi considerado estatisticamente significativo. * Teste t-Student ** Teste Qui-quadrado. &Teste exato de Fisher.

Em nosso estudo, a média de idade dos pacientes com DP foi de 59 anos, sendo 65% deles pertencentes ao sexo masculino. A maioria dos pacientes avaliados possuía escolaridade acima de 7 anos. A mediana de tempo de diagnóstico da DP, no estudo, foi de 8 anos e a maioria dos pacientes com DP se encontrava em estágios mais leves da doença (76% com escala de H-Y nas categorias 1 ou 2). Já a mediana na escala de S&E foi de 80%, indicando um perfil de pacientes com maior funcionalidade e doença menos avançada. Estes resultados podem ser observados na tabela 1.

Tabela 2. Avaliação cognitiva e funcional dos pacientes com DP e controles sadios.

Variáveis	DP n=23	Controles n=20	p-valor¹
Katz			
Mediana [25%-75%]	5 [4-6]	6 [6-6]	<0.001
Mínimo-Máximo	0-6	6-6	
Pfeffer			
Mediana [25%-75%]	1 [0-6]	0 [0-0]	0.008
Mínimo-Máximo	0-20	0-4	
Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)			
Mediana [25%-75%]	25 [22-26]	28 [26-28]	0.018
Mínimo-Máximo	16-29	17-29	
Bateria de Avaliação Frontal			
Mediana [25%-75%]	11 [10-14]	16 [9-17]	0.087
Mínimo-Máximo	7-18	5-18	
MDS-NMS			
Mediana [25%-75%]	11 [7-17]	-	NA
Mínimo-Máximo	0-20	-	

MDS-NMS: Movement Disorders Society Nonmotor Symptoms Scale (Escala de sintomas não motores da Movement Disorders Society). ¹ Teste de Wilcoxon. NA: não se aplica. Os P-valores menores que 0.05 foram considerados significativos e estão destacados em negrito.

Os pacientes com DP demonstraram mais alterações nas escalas de Katz, Pfeffer e no MEEM, demonstrando maior comprometimento funcional e cognitivo em relação aos controles. Na escala de Katz obtivemos uma mediana de 5 pontos, comparado com 6 pontos nos controles ($p < 0.001$). Na escala de Pfeffer, as pontuações variaram de 0 a 20 nos pacientes com DP, com mediana de 1,

comparado com pontuações de no máximo 4 pontos nos controles sadios, que tiveram mediana de 0 pontos ($p=0.008$). No MEEM obtivemos uma mediana de 25 pontos nos pacientes com DP, comparado com 28 pontos nos controles ($p=0.018$). Na bateria de avaliação frontal os pacientes e os controles não tiveram diferenças estatisticamente significativas de pontuação ($p=0.087$). Os resultados descritos podem ser visualizados na tabela 2.

A escala de sintomas não-motores (NMS-MDS) foi aplicada apenas em pacientes com doença de Parkinson obtendo uma pontuação que variou de 0 a 20 pontos, com mediana de 11 pontos (tabela 2).

Tabela 3. Espessura macular total (μm) dos pacientes com DP e controles usando OCT, dividida em nove setores conforme o mapa do estudo ETDRS.

Parâmetro (μm)	DP n=46	Controles n=40	p-value ¹
Espessura média			
Média [25%-75%]	278 [267-285]	272 [266-280]	0.183
Fóvea			
Média [25%-75%]	231 [225-251]	245 [239-254]	0.265
Superior Interno			
Média [25%-75%]	309 [298-319]	306 [302-315]	0.977
Temporal Interno			
Média [25%-75%]	298 [284-306]	294 [288-302]	0.544
Inferior Interno			
Média [25%-75%]	307 [294-318]	304 [299-311]	0.463
Nasal Interno			
Média [25%-75%]	308 [295-315]	310 [302-316]	0.652
Superior Externo			
Média [25%-75%]	270 [263-283]	267 [259-276]	0.185
Temporal Externo			
Média [25%-75%]	260 [250-266]	250 [245-257]	0.031
Inferior Externo			
Média [25%-75%]	263 [255-274]	254 [247-264]	0.015
Nasal Externo			
Média [25%-75%]	282 [274-293]	279 [271-291]	0.504

Valores estatisticamente significativos ($p<0.05$) estão em negrito. ¹Equações Estimadas Generalizadas (EEG).

Notou-se uma tendência de maior espessura macular média nos pacientes com DP (278 μm) em relação aos controles (272 μm), porém sem significância estatística ($p=0.183$). Houve um aumento estatisticamente significativo na espessura retiniana nos setores temporal externo ($p=0.031$) e inferior externo ($p=0.015$) da mácula nos pacientes com DP em relação aos controles (tabela 3).

Tabela 4. Medidas de espessura (μm) retiniana das camadas interna (CCG) e externa na região macular, feitas por OCT, em pacientes com DP e controles, divididas em nove setores conforme o mapa ETDRS.

Parâmetros (μm)	DP n=46	Controles n=40	p-valor ¹
Espessura do CCG			
Espessura Média			
Média [25%-75%]	105 [100-110]	103 [98-108]	0.381
Superior interno			
Média [25%-75%]	116 [112-125]	120 [114-124]	0.231
Temporal interno			
Média [25%-75%]	107 [102-111]	109 [102-113]	0.946
Inferior interno			
Média [25%-75%]	117 [111-123]	119 [113-124]	0.903
Nasal interno			
Média [25%-75%]	111 [106-119]	116 [111-121]	0.077
Superior externo			
Média [25%-75%]	105 [98-111]	104 [96-109]	0.205
Temporal externo			
Média [25%-75%]	93 [86-97]	89 [83-94]	0.018
Inferior externo			
Média [25%-75%]	105 [99-109]	102 [94-105]	0.049
Nasal externo			
Média [25%-75%]	119 [110-124]	117 [110-122]	0.878
Espessura da retina externa			
Espessura média			
Média [25%-75%]	173 [169-175]	169 [166-174]	0.645

Superior interno			
Média [25%-75%]	194 [190-198]	189 [183-197]	0.375
Temporal interno			
Média [25%-75%]	192 [186-198]	188 [184-197]	0.594
Inferior interno			
Média [25%-75%]	190 [185-194]	186 [183-192]	0.324
Nasal interno			
Média [25%-75%]	198 [191-203]	193 [190-199]	0.513
Superior externo			
Média [25%-75%]	168 [164-174]	165 [162-171]	0.375
Temporal externo			
Média [25%-75%]	166 [161-170]	162 [160-169]	0.800
Inferior externo			
Média [25%-75%]	158 [153-164]	157 [153-160]	0.448
Nasal externo			
Média [25%-75%]	169 [162-172]	167 [161-169]	0.781

Valores estatisticamente significativos ($p < 0.05$) estão em negrito. ¹Equações Estimadas Generalizadas (EEG).

Com relação ao complexo de células ganglionares, houve aumento de espessura, com significância estatística, nos setores temporal externo ($p=0.018$) e inferior externo ($p=0.049$). Na retina externa dos pacientes com DP observou-se uma tendência de aumento de espessura em todos os setores, em relação aos controles, porém os resultados não tiveram significância estatística (tabela 4).

A espessura da retina macular se correlacionou com sintomas motores da DP, mensurados através da parte III da escala UPDRS, com significância estatística na análise da espessura total média ($p=0.038$), bem nos setores inferior externo ($p=0.04$), temporal interno ($p=0.033$) e nasal externo ($p=0.046$). Foi demonstrado também a correlação da espessura macular total média (0.046) e a dos setores superior interno ($p=0.019$), superior externo ($p=0.0015$), temporal interno ($p=0.02$) e nasal interno ($p=0.042$) com a pontuação na escala de S&E. No setor superior externo da CCG, também houve correlação estatisticamente significativa com a pontuação na escala de S&E ($p=0.01$). Estes dados podem ser visualizados na tabela 5.

Com relação a retina externa, houve correlação de sua espessura total média ($p=0.04$), bem como dos setores superior interno ($p=0.002$) e externo ($p=0.01$), nasal interno ($p=0.004$) e temporal interno ($p=0.012$), com o tempo de diagnóstico da DP. Ainda considerando a medida de espessura da retina externa, houve correlação dos setores da fóvea ($p=0.02$) e nasal externo

($p=0.045$) com os sintomas motores medidos pela escala UPDRS (parte III), além de se correlacionar com a pontuação na escala de S&E em sua espessura média total ($p=0.044$) e nos setores superior externo ($p=0.016$) e interno ($p=0.018$), temporal interno ($p=0.035$) e nasal interno ($p=0.035$). Com relação a escala de sintomas não-motores, não houve correlação significativa com a espessura da retina externa (tabela 5).

Tabela 5. Correlação entre parâmetros do OCT e sintomas motores e não motores da DP.

Variável	Tempo de diagnóstico		UPDRS III		Escala sintomas não- motores da MDS		Schwab&England	
	Estimativa (95% IC)	p-valor	Estimativa (95% IC)	p-valor	Estimativa (95% IC)	p-valor	Estimativa (95% IC)	p-valor
Espessura macular total (μm)								
Espessura média	-0.43 (-1.59 - 0.73)	0.470	-0.42 (-0.82 - -0.02)	0.038	0.12 (-0.68 - 0.92)	0.772	0.34 (0.006 - 0.67)	0.046
Fóvea	-0.34 (-2.77 - 2.10)	0.787	-0.42 (-0.90 - 0.06)	0.084	0.73 (-0.76 - 2.22)	0.337	0.37 (-0.13 - 0.87)	0.142
Superior externo	-0.81 (-1.70 - 0.09)	0.077	-0.35 (-0.73 - 0.04)	0.076	0.17 (-0.63 - 0.96)	0.684	0.39 (0.15 - 0.63)	0.0015
Superior interno	-0.35 (-1.78 - 1.07)	0.627	-0.49 (-1.05 - 0.06)	0.079	-0.05 (-1.02 - 0.92)	0.919	0.49 (0.08 - 0.89)	0.019
Inferior interno	-0.18 (-1.93 - 1.58)	0.842	-0.49 (-1.03 - 0.04)	0.071	0.06 (-0.94 - 1.06)	0.906	0.39 (-0.08 - 0.85)	0.101
Inferior externo	0.26 (-1.26 - 1.78)	0.739	-0.44 (-0.86 - -0.02)	0.040	0.19 (-0.75 - 1.13)	0.689	0.19 (-0.21 - 0.58)	0.358
Temporal externo	-0.78 (-1.64 - 0.08)	0.075	-0.30 (-0.73 - 0.13)	0.176	0.16 (-0.79 - 1.12)	0.739	0.30 (-0.008 - 0.61)	0.056
Temporal interno	-0.80 (-2.15 - 0.56)	0.250	-0.52 (-0.99 - -0.04)	0.033	0.04 (-1.03 - 1.11)	0.938	0.51 (0.08 - 0.93)	0.020
Nasal interno	-0.53 (-2.13 - 1.07)	0.516	-0.54 (-1.11 - 0.02)	0.060	-0.06 (-1.04 - 0.93)	0.909	0.50 (0.02 - 0.98)	0.042
Nasal externo	-0.38 (-1.72 - 0.96)	0.580	-0.50 (-0.99 - -0.01)	0.046	0.007 (-0.82 - 0.83)	0.987	0.33 (-0.08 - 0.74)	0.118
Espessura da CCG (μm)								
Espessura média	0.29 (-0.45 - 1.03)	0.437	-0.23 (-0.52 - 0.06)	0.116	0.008 (-0.36 - 0.38)	0.968	0.15 (-0.09 - 0.39)	0.226
Fóvea	0.52 (-0.56 - 1.60)	0.344	0.06 (-0.21 - 0.32)	0.673	0.37 (-0.24 - 0.98)	0.236	0.05 (-0.16 - 0.27)	0.623
Superior externo	-0.06 (-0.66 - 0.54)	0.848	-0.17 (-0.41 - 0.08)	0.179	0.03 (-0.35 - 0.42)	0.875	0.19 (0.05 - 0.33)	0.010
Superior interno	0.68 (-0.35 - 1.71)	0.195	-0.26 (-0.77 - 0.25)	0.313	-3e-05 (-0.46 - 0.46)	>0.999	0.22 (-0.16 - 0.60)	0.262
Inferior interno	0.52 (-0.58 - 1.62)	0.354	-0.29 (-0.77 - 0.19)	0.235	-0.04 (-0.52 - 0.44)	0.883	0.20 (-0.19 - 0.58)	0.318
Inferior externo	0.66 (-0.40 - 1.72)	0.223	-0.30 (-0.60 - 0.008)	0.056	0.08 (-0.53 - 0.69)	0.790	0.08 (-0.20 - 0.36)	0.569

Temporal externo	-0.10 (-0.60 - 0.40)	0.687	-0.17 (-0.37 - 0.03)	0.099	3e-04 (-0.44 - 0.44)	0.999	0.11 (-0.06 - 0.27)	0.197
Temporal interno	0.31 (-0.45 - 1.08)	0.423	-0.24 (-0.60 - 0.11)	0.183	-0.05 (-0.37 - 0.27)	0.768	0.18 (-0.11 - 0.47)	0.229
Nasal interno	0.65 (-0.51 - 1.80)	0.271	-0.25 (-0.79 - 0.29)	0.369	-0.09 (-0.58 - 0.40)	0.729	0.22 (-0.20 - 0.63)	0.302
Nasal externo	0.33 (-0.63 - 1.29)	0.499	-0.30 (-0.69 - 0.09)	0.126	-0.08 (-0.56 - 0.41)	0.757	0.16 (-0.15 - 0.47)	0.304
Espessura retina externa (µm)								
Espessura média	-0.57 (-1.11 - -0.02)	0.040	-0.23 (-0.47 - 0.01)	0.065	0.10 (-0.50 - 0.70)	0.748	0.19 (0.005 - 0.37)	0.044
Fóvea	-0.88 (-2.28 - 0.52)	0.220	-0.48 (-0.88 - -0.08)	0.020	0.36 (-0.74 - 1.46)	0.522	0.32 (-0.02 - 0.66)	0.066
Superior externo	-0.58 (-1.03 - -0.14)	0.010	-0.22 (-0.45 - 0.01)	0.067	0.12 (-0.48 - 0.73)	0.688	0.20 (0.04 - 0.36)	0.016
Superior interno	-0.88 (-1.45 - -0.32)	0.002	-0.28 (-0.61 - 0.06)	0.102	-0.06 (-0.87 - 0.74)	0.875	0.26 (0.04 - 0.48)	0.018
Inferior externo	-0.28 (-0.80 - 0.24)	0.287	-0.19 (-0.39 - 0.02)	0.075	0.10 (-0.43 - 0.62)	0.717	0.10 (-0.08 - 0.28)	0.280
Inferior interno	-0.58 (-1.41 - 0.26)	0.175	-0.24 (-0.54 - 0.06)	0.120	0.09 (-0.65 - 0.82)	0.819	0.18 (-0.04 - 0.40)	0.101
Temporal externo	-0.52 (-1.05 - 0.01)	0.054	-0.16 (-0.44 - 0.12)	0.259	0.15 (-0.47 - 0.77)	0.630	0.19 (-0.001 - 0.39)	0.051
Temporal interno	-1.01 (-1.80 - -0.22)	0.012	-0.30 (-0.69 - 0.10)	0.137	0.08 (-0.82 - 0.98)	0.858	0.32 (0.02 - 0.62)	0.035
Nasal externo	-0.48 (-1.08 - 0.11)	0.111	-0.25 (-0.49 - -0.005)	0.045	0.07 (-0.57 - 0.70)	0.840	0.16 (-0.05 - 0.37)	0.137
Nasal interno	-1.02 (-1.71 - -0.33)	0.004	-0.34 (-0.70 - 0.008)	0.055	0.02 (-0.81 - 0.84)	0.971	0.28 (0.02 - 0.53)	0.035

MDS: Movement Disorders Society; UPDRS III: escala para avaliação de sintomas motores da Movement Disorders Society (MDS). Estimativas e intervalo de confiança (IC) de 95% foram obtidos por Equações Estimadas Generalizadas (EEG).

Na região macular, a espessura do setor superior externo se correlacionou, de forma estatisticamente significativa, com as escalas de Katz ($p=0.025$), Pfeffer ($p=0.008$) e com a pontuação no MEEM ($p=0.033$). O setor temporal externo se correlacionou com a pontuação no MEEM ($p=0.031$) e o temporal interno com a escala de Pfeffer ($p=0.03$). O setor nasal externo se correlacionou com as escalas de Katz ($p=0.037$), Pfeffer ($p=0.016$) e com a Bateria de Avaliação Frontal ($p=0.036$). Estes dados podem ser vistos na tabela 6.

Na CCG, sua espessura total média se correlacionou com a Bateria de Avaliação Frontal ($p=0.02$). O setor superior externo da CCG se correlacionou com o desempenho nas escalas de Katz ($p<0.001$), Pfeffer ($p=0.002$) e Bateria de Avaliação Frontal ($p=0.012$). O setor temporal externo da CCG se

correlacionou com as escalas de Pfeffer ($p=0.026$), Bateria de Avaliação Frontal ($p=0.042$) e MEEM ($p=0.045$) e o temporal interno com a Bateria de Avaliação Frontal ($p=0.026$). O setor nasal externo da CCG se correlacionou com a escala de Katz ($p=0.044$) e Bateria de Avaliação Frontal ($p=0.014$). Já a espessura da retina externa, não se correlacionou de forma significativa com as escalas de avaliação cognitiva (tabela 6).

Tabela 6. Correlação entre parâmetros do OCT e escalas funcionais e cognitivas.

Variable	Katz		Pfeffer		Bateria de Avaliação Frontal		Mini Exame do Estado Mental	
	Estimativa (95% IC)	p-valor	Estimativa (95% IC)	p-valor	Estimativa (95% IC)	p-valor	Estimativa (95% IC)	p-valor
Espessura macular total (μm)								
Espessura média	1.90 (-0.94 - 4.74)	0.190	-0.72 (-1.56 - 0.12)	0.091	-1.69 (-3.83 - 0.45)	0.122	-0.87 (-2.26 - 0.51)	0.217
Fóvea	0.37 (-5.91 - 6.65)	0.907	0.09 (-1.79 - 1.96)	0.925	-0.14 (-2.71 - 2.43)	0.917	1.91 (-1.22 - 5.04)	0.231
Superior externo	2.71 (0.34 - 5.08)	0.025	-0.87 (-1.51 - 0.22)	0.008	-1.40 (-3.39 - 0.59)	0.167	-1.17 (-2.25 - 0.09)	0.033
Superior interno	2.00 (-1.63 - 5.63)	0.281	-0.95 (-2.06 - 0.16)	0.094	-2.01 (-5.00 - 0.98)	0.189	-1.18 (-2.74 - 0.37)	0.137
Inferior interno	0.69 (-3.79 - 5.16)	0.763	-0.62 (-1.97 - 0.73)	0.366	-2.37 (-5.10 - 0.37)	0.090	-0.88 (-3.60 - 1.84)	0.527
Inferior externo	0.52 (-3.23 - 4.28)	0.785	-0.27 (-1.53 - 0.99)	0.677	-1.29 (-3.28 - 0.70)	0.204	0.04 (-2.23 - 2.30)	0.976
Temporal externo	1.79 (-1.02 - 4.60)	0.211	-0.64 (-1.44 - 0.15)	0.113	-1.45 (-3.69 - 0.80)	0.207	-1.38 (-2.64 - 0.13)	0.031
Temporal interno	2.63 (-0.79 - 6.04)	0.131	-1.02 (-1.95 - 0.10)	0.030	-2.40 (-5.14 - 0.33)	0.085	-1.28 (-2.91 - 0.34)	0.122
Nasal interno	1.92 (-1.97 - 5.82)	0.333	-0.98 (-2.16 - 0.20)	0.103	-2.36 (-5.54 - 0.82)	0.146	-1.02 (-2.69 - 0.65)	0.231
Nasal externo	3.04 (0.18 - 5.89)	0.037	-1.06 (-1.93 - 0.20)	0.016	-2.13 (-4.12 - 0.14)	0.036	-1.12 (-2.34 - 0.10)	0.073
Espessura CCG (μm)								
Espessura média	1.13 (-0.64 - 2.89)	0.212	-0.39 (-1.01 - 0.23)	0.218	-1.07 (-1.97 - 0.17)	0.020	-0.36 (-1.24 - 0.51)	0.414
Fóvea	-1.07 (-3.83 - 1.69)	0.447	0.33 (-0.52 - 1.19)	0.445	-0.02 (-1.29 - 1.26)	0.977	1.22 (-0.45 - 2.89)	0.153
Superior externo	1.80 (0.74 - 2.87)	<0.001	-0.51 (-0.83 - 0.18)	0.002	-1.03 (-1.83 - 0.23)	0.012	-0.55 (-1.25 - 0.14)	0.120
Superior interno	0.29 (-2.84 - 3.42)	0.857	-0.37 (-1.56 - 0.81)	0.538	-1.22 (-2.92 - 0.48)	0.160	-0.58 (-2.10 - 0.93)	0.450
Inferior interno	0.71 (-2.38 - 3.81)	0.650	-0.44 (-1.55 - 0.67)	0.437	-1.62 (-3.12 - 0.12)	0.034	-0.44 (-2.09 - 1.20)	0.597

Inferior externo	0.34 (-2.41 - 3.08)	0.811	-0.07 (-1.02 - 0.88)	0.890	-0.86 (-1.75 - 0.03)	0.058	0.40 (-1.32 - 2.11)	0.651
Temporal externo	1.08 (-0.04 - 2.21)	0.059	-0.36 (-0.68 - -0.04)	0.026	-0.87 (-1.71 - -0.03)	0.042	-0.66 (-1.30 - -0.01)	0.045
Temporal interno	1.09 (-1.09 - 3.28)	0.328	-0.49 (-1.28 - 0.30)	0.224	-1.18 (-2.22 - -0.14)	0.026	-0.52 (-1.45 - 0.40)	0.268
Nasal interno	0.68 (-2.59 - 3.95)	0.685	-0.47 (-1.67 - 0.73)	0.441	-1.42 (-3.21 - 0.38)	0.122	-0.38 (-1.86 - 1.10)	0.614
Nasal externo	2.13 (0.05 - 4.21)	0.044	-0.67 (-1.40 - 0.06)	0.073	-1.31 (-2.35 - -0.27)	0.014	-0.73 (-1.49 - 0.03)	0.059
Retina externa (µm)								
Espessura média	0.71 (-1.28 - 2.69)	0.486	-0.37 (-0.91 - 0.17)	0.177	-0.81 (-2.34 - 0.73)	0.303	-0.53 (-1.27 - 0.21)	0.159
Fóvea	1.44 (-2.71 - 5.59)	0.496	-0.25 (-1.47 - 0.98)	0.695	-0.13 (-2.25 - 1.99)	0.903	0.69 (-1.18 - 2.57)	0.470
Superior externo	0.82 (-1.06 - 2.71)	0.393	-0.39 (-0.90 - 0.13)	0.140	-0.54 (-2.02 - 0.94)	0.475	-0.64 (-1.29 - 0.007)	0.053
Superior interno	1.61 (-0.60 - 3.82)	0.154	-0.62 (-1.25 - 0.02)	0.056	-1.00 (-2.94 - 0.93)	0.308	-0.63 (-1.44 - 0.18)	0.127
Inferior externo	0.10 (-1.72 - 1.93)	0.911	-0.23 (-0.69 - 0.23)	0.322	-0.61 (-2.00 - 0.77)	0.384	-0.38 (-1.17 - 0.40)	0.336
Inferior interno	-0.11 (-2.86 - 2.64)	0.938	-0.21 (-0.94 - 0.52)	0.568	-0.88 (-2.70 - 0.93)	0.339	-0.46 (-1.91 - 1.00)	0.538
Temporal externo	0.63 (-1.41 - 2.68)	0.543	-0.31 (-0.89 - 0.28)	0.302	-0.73 (-2.32 - 0.86)	0.367	-0.75 (-1.50 - 0.005)	0.052
Temporal interno	1.47 (-1.45 - 4.39)	0.323	-0.55 (-1.42 - 0.31)	0.207	-1.33 (-3.41 - 0.75)	0.209	-0.78 (-1.83 - 0.28)	0.150
Nasal externo	0.77 (-1.14 - 2.69)	0.429	-0.44 (-0.94 - 0.06)	0.087	-1.10 (-2.45 - 0.26)	0.114	-0.42 (-1.26 - 0.42)	0.326
Nasal interno	1.14 (-1.37 - 3.65)	0.373	-0.55 (-1.24 - 0.15)	0.123	-1.15 (-3.29 - 0.99)	0.291	-0.67 (-1.68 - 0.35)	0.197

Estimativas e intervalo de confiança (IC) de 95% foram obtidos por Equações Estimadas Generalizadas (EEG).

8 DISCUSSÃO

Sintomas não motores podem anteceder os sintomas motores clássicos da DP. (DU et al., 2021) Anomalias celulares no sistema nervoso central e tecidos periféricos podem surgir décadas antes dos sintomas motores. (DU et al., 2021) Essas anomalias incluem perda de neurônios dopaminérgicos, má conformação e agregação de α -sinucleína e disfunção mitocondrial. (DU et al., 2021) De maneira similar ao cérebro, baixos níveis de neurotransmissores, deposição de α -sinucleína, interrupção da homeostase do ferro, inflamação crônica e estresse oxidativo podem estar associados a anomalias retinianas na DP. (GU et al., 2012) As células amácrinas, bipolares, interplexiformes e ganglionares da retina são possivelmente afetadas.

Vários estudos de OCT, em pacientes com DP, indicam uma diminuição na espessura retiniana total e das camadas internas. (SUNG et al., 2019; KAUR et al., 2015) Nesta mesma linha, a redução na espessura do CCG na DP foi observada em estudos anteriores. (SUNG et al., 2019; KAUR et al., 2015) As células amácrinas dopaminérgicas se conectam em redes com células ganglionares no processo de formação de imagem e, juntamente com as projeções da CFNR, convergem para o nervo óptico. Em pacientes com DP, a diminuição da concentração de dopamina reduz o estímulo dopaminérgico para células ganglionares, levando à atrofia dessas células e suas fibras nervosas, resultando no afinamento da camada de células ganglionares e CFNR. (BRANDIES; YEHUDA, 2008; JACKSON et al., 2012) A análise histológica da retina em pacientes com DP confirma sinais de degeneração retiniana, afetando principalmente as camadas internas devido ao acúmulo anormal de α -sinucleína. (WANG et al., 2022) Sugere-se que a diminuição das espessuras das camadas internas da retina na DP está correlacionada com a perda de células amácrinas dopaminérgicas e com a gravidade da doença.

Porém, surpreendentemente, nossos resultados demonstraram um aumento de espessura da retina total e interna em pacientes com DP, especialmente nos setores temporal e inferior externo. No estudo de Camacho-Ordonez et al. (2024), apesar das camadas da retina interna terem apresentado uma redução de espessura nos pacientes com DP, foi relatado um espessamento da camada plexiforme externa e do epitélio pigmentar nos indivíduos com DP em relação aos controles. Wang et al. (2022), também demonstraram um resultado semelhante, com achado de espessamento da camada plexiforme externa em pacientes com DP. Estes estudos sugerem, que apesar de a maioria das camadas da retina, especialmente as camadas da retina interna, sofrerem afinamento ao longo do curso da doença, algumas camadas podem sofrer espessamento devido provavelmente a mecanismos como o processo inflamatório gerado pela doença, especialmente em fases mais iniciais.

Outra possível explicação para o aumento nas camadas de células ganglionares e da camada plexiforme interna na DP é a neuroplasticidade, refletindo mudanças compensatórias como remodelação dendrítica, reorganização sináptica ou glioses. (MORALES; SABATE; RODRIGUEZ, 2013; DICK et al., 2003) Nos estágios iniciais da DP, a deficiência dopaminérgica pode contribuir para a superprodução de glutamato, desregulação celular e mudanças na arquitetura retinal, conforme avaliado pela OCT. (WANG et al., 2022) Contudo, a causa exata ainda não é completamente compreendida, e nossos achados requerem interpretação cuidadosa e confirmação por meio de estudos adicionais.

Observamos uma correlação negativa entre o tempo de diagnóstico e as medidas de espessura macular externa, sugerindo que camadas mais finas se associam a diagnósticos mais longos. Gunay e Usta (2023) também demonstraram que a espessura retinal externa diminui com a duração da doença. A duração e o estágio da doença parecem relacionados aos casos mais graves. Wang et al. (2022) mostraram que a espessura da retina interna e externa diminui significativamente conforme aumentam as pontuações dos estágios MDS-UPDRS III e H-Y. Nosso estudo também demonstrou correlação significativa entre a espessura macular total e externa em muitos setores ETDRS e os valores MDS-UPDRS-III. No entanto, a maioria dos participantes estava nos estágios iniciais da doença, principalmente no estágio H-Y II. Isso sugere que, nos estágios iniciais da DP, as mudanças na espessura retiniana são leves ou ausentes, e o espessamento da retina externa pode ocorrer, possivelmente devido a processos inflamatórios secundários à deposição de α -sinucleína, comprometimento metabólico ou mecanismos compensatórios precedendo a degeneração. (CAMACHO-ORDONEZ et al., 2023)

Nosso estudo demonstrou uma correlação significativa entre os parâmetros da OCT e as pontuações dos sintomas não motores. A escala S&E correlaciona-se com muitas medidas de espessura total, interna e externa da OCT. O comprometimento cognitivo é um dos sintomas não motores mais críticos, devido ao seu impacto na qualidade de vida e nas atividades diárias, podendo ser um indicador prodromático promissor na DP. Estudos anteriores examinaram a correlação entre comprometimento cognitivo e parâmetros da OCT na DP. Wang et al. (2022) mostraram que as espessuras da camada de células ganglionares e da camada plexiforme interna se correlacionam com as pontuações dos sintomas não motores, sugerindo que a espessura da retina interna macular tende a ser mais fina em pacientes com DP e sintomas não motores. Em nosso estudo, os valores do MEEM, índice de Katz, escala de Pfeffer e pontuação da Bateria da Avaliação Frontal correlacionaram-se com muitas medidas de espessura total e do CCG.

Em resumo, mostramos que as medidas de espessura macular total e interna nos setores temporal e inferior externo foram maiores em pacientes com DP em comparação ao grupo controle. Isso sugere que as medidas maculares podem ser mais espessas em pacientes com DP, especialmente quando associadas a sintomas motores leves. Além disso, demonstramos uma

correlação significativa entre muitos parâmetros totais, internos e externos da OCT com sintomas motores e não motores, bem como comprometimento cognitivo.

9 CONCLUSÕES

As medidas de espessura total e das camadas internas da retina na região macular obtidas pelo OCT foram maiores nos pacientes com doença de Parkinson quando comparado aos controles. Observamos especialmente um aumento de espessura nos setores temporal e inferior externos do complexo de células ganglionares dos pacientes com DP. Como a maioria dos pacientes avaliados apresentava formas leves de estadiamento da doença, nossos resultados sugerem que este aumento da espessura macular possa estar presente em pacientes com DP nos estágios mais precoces da doença. Nossa hipótese é que este aumento da espessura nestas camadas possa estar associado a processos fisiopatogênicos como a deposição da alfa-sinucleína, neuroinflamação e/ou mecanismos de neuroplasticidade.

Adicionalmente, demonstramos correlações significativas entre os parâmetros de espessura medidos pelo OCT com as escalas motoras, não-motoras e cognitivas. Nossos resultados demonstram a presença de uma correlação negativa entre o tempo de diagnóstico e a espessura dos setores externos da região macular, sugerindo que quanto mais longo o tempo de diagnóstico, mais fina a espessura desta região. Este dado corrobora com os achados de estudos prévios.

Acreditamos que mais estudos são necessários para entender melhor as correlações e resultados encontrados. Contudo, nossos resultados sugerem que o uso do OCT como ferramenta adicional no diagnóstico e seguimento de pacientes portadores de DP, parece ser uma forma promissora de avaliação complementar e não-invasiva destes pacientes.

REFERÊNCIAS:

ALBRECHT, Philipp et al. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. **PloS one**, v. 7, n. 4, p. e34891, 2012.

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. **Dissertação de doutorado da Universidade de São Paulo**, 2020.

ALMEIDA, Ana LM, et al. Correlation between cognitive impairment and retinal neural loss assessed by swept-source optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v.11, p.659-669, 2019.

ARCHIBALD, Neil K. et al. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. **Movement disorders**, v. 26, n. 13, p. 2387-2395, 2011.

AREVALO-RODRIGUEZ, Ingrid, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.7, n.7, CD010783, 2021.

ARMSTRONG, Melissa J.; OKUN, Michael S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. **Jama**, v. 323, n. 6, p. 548-560, 2020.

BEATO, Rogério Gomes, et al. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB): Preliminary data on administration to healthy elderly. **Dementia & Neuropsychologia**, v.1, n.1, p.59-65, 2007.

BRANDIES, R.; YEHUDA, S. The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v.32, n.4, p.611-656, 2008.

BULUT, Mehmet, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. **British Journal of Ophthalmology**, v.102, n.2, p. 233-237, 2018.

CAMACHO-ORDONEZ, Azyadeh, et al. Is there any correlation between alpha-synuclein levels in tears and retinal layer thickness in Parkinson's disease? **European Journal of Ophthalmology**, v.34, n.1, p.252-259, 2024.

CERVERÓ, Andrea; CASADO, Alfonso; RIANCHO, Javier. Retinal changes in amyotrophic lateral sclerosis: looking at the disease through a new window. **Journal of Neurology**, v.268, p.2083-2089, 2021.

CHRYSOU, Asterios; JANSONIUS, Nomdo M.; VAN LAAR, Teus. Retinal layers in Parkinson's disease: a meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. **Parkinsonism & related disorders**, v. 64, p. 40-49, 2019.

COSTELLO, F., et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. **Multiple Sclerosis Journal**, v.14, n.7, p.893-905, 2008.

COURTIE, Ella, et al. Optical coherence tomography angiography analysis methods: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v.14(1), 2024.

CRONIN-GOLOMB, Alice et al. Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 29, n. 1, p. 41-52, 1991.

CUNHA, Leonardo Proveti. The importance of optical coherence tomography in papilledema. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 74, n. 5, p. 273-274, 2015.

CUNHA, Leonardo Proveti 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**, v. 11, n. 4, p. e0153830, 2016.

CUNHA, Leonardo Provetti et al. Optical coherence tomography in neurodegenerative disorders. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 80, p. 180-191, 2022.

DICK, Oliver, et al. The presynaptic active zone protein bassoon is essential for photoreceptor ribbon synapse formation in the retina. **Neuron**, v.37, n.5, p.775-786, 2003.

DOUSTAR, Jonah, et al. Optical coherence tomography in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. **Frontiers in neurology** vol.8, 2017.

DU, Tingting, et al. Biomarkers and the Role of α -Synuclein in Parkinson's Disease. **Frontiers in aging neuroscience**, v.13, 645996, 2021.

ERSKINE, Lynda; HERRERA, Eloisa. Connecting the retina to the brain. **ASN neuro**, v.6, n.6, 1759091414562107, 2014.

EVERETT, Matthew, et al. Optical coherence tomography: From technology to applications in ophthalmology. **Translational Biophotonics**, v. 17, n. 5, 2020.

FÉNELON, Gilles et al. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. **Brain**, v. 123, n. 4, p. 733-745, 2000.

FERCHER, A. F. Optical coherence tomography. **Journal of Biomedical Optics**, v. 1, n. 2, p. 157-173, 1996.

FERCHER, Adolf F., et al. Optical coherence tomography-principles and applications. **Reports on progress in physics**, v. 66 (2), p. 239-303, 2003.

FUJIMOTO, James G., et al. Optical coherence tomography (OCT) in Ophthalmology. **Optics Express**, v. 17, n. 5, p. 3978-3994, 2009.

GAO, LiYan, et al. Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Archives of gerontology and geriatrics**, v.60, n.1, p.162-167, 2015.

GARCIA-MARTIN, Elena et al. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 55, n. 2, p. 696-705, 2014.

GARCIA-MARTIN, Elena, et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. **American journal of ophthalmology**, v.157, n.2, p.470-478, 2014.

GHITA, Aurelian Mihai, et al. Ganglion cell complex analysis: correlations with retinal nerve fiber layer on optical coherence tomography. **Diagnostics**, v.13, n.2, p.266, 2023.

GOETZ, Christopher G., et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations the Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. **Movement disorders**, v.19, n.9, p.1020-1028, 2004.

GU, Xiaorong, et al. Age-related changes in the retinal pigment epithelium (RPE). **PloS one**, v.7, n.6, e38673, 2012.

GUNAY, Betul Onal; USTA, Nuray Can. Retinal pigment epithelial changes in Parkinson's disease: A spectral domain optical coherence tomography study. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v.41, 103213, 2023.

HAJEE, Mohammedyusuf E. et al. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. **Archives of ophthalmology**, v. 127, n. 6, p. 737-741, 2009.

HARNOIS, Carmen; DI PAOLO, T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 31, n. 11, p. 2473-2475, 1990.

ISERI, Pervin K., et al. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. **Journal of neuro-ophthalmology**, v.26, n.1, p.18-24, 2006.

JACKSON, Chad R., et al. Retinal dopamine mediates multiple dimensions of light-adapted vision. **Journal of Neuroscience**, v.32, n.27, p.9359-9358, 2012.

JANKOVIC, Joseph; TAN, Eng King. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 91, n. 8, p. 795-808, 2020.

JIMÉNEZ, Beatriz et al. Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography. **Movement Disorders**, v. 29, n. 1, p. 68-74, 2014.

KATZ, Sidney, and Morris W. Stroud. Functional assessment in geriatrics: A review of progress and directions. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.37, n.3, p.267-271, 1989.

KAUR, Manpreet, et al. Correlation between structural and functional retinal changes in Parkinson disease. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, v.35, n.3, p. 254-258, 2015.

KOMATSU, Hiroshi, et al. Retina as a potential biomarker in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis of optical coherence tomography and electroretinography. **Molecular Psychiatry**, v.29, n.2, p.464-482, 2024.

LEE, Moon J., et al. Application of optical coherence tomography in the detection and classification of cognitive decline. **Journal of Current Glaucoma Practice**, v.12, n.1, p.10-18, 2018.

LIN, Xiao Guang, et al. Retinal nerve fiber layer changes in migraine: a systematic review and meta-analysis. **Neurological Sciences**, v.42, p. 871-881, 2021.

LONDON, Anat; BENHAR, Inbal; SCHWARTZ, Michal. The retina as a window to the brain - from eye research to CNS disorders. **Nature Reviews Neurology**, v.9, n.1 p.44-53, 2013.

MAILANKODY, Pooja et al. Optical coherence tomography as a tool to evaluate retinal changes in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 21, n. 10, p. 1164-1169, 2015.

MAILANKODY, Pooja; LENKA, Abhishek; PAL, Pramod Kumar. The role of optical coherence tomography in parkinsonism: a critical review. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 403, p. 67-74, 2019.

MINAKARAN, Neda, et al. Optical coherence tomography (OCT) in neuro-ophthalmology. **Eye**, v. 34, n. 5, p. 157-165, 2020.

MIRMOSYYEB, Omid, et al. Optical coherence tomography (OCT) measurements and disability in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. **Journal of the Neurological Sciences**, 120847, 2023.

MIRMOSYYEB, Omid, et al. Optical coherence tomography (OCT) measurements and cognitive performance in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology**, v.270, n.3, p.1266-1285, 2023.

MORALES, Ingrid; SABATE, Magdalena; RODRIGUEZ, Manuel. Striatal glutamate induces retrograde excitotoxicity and neuronal degeneration of intralaminar thalamic nuclei: their potential relevance for Parkinson's disease. **European Journal of Neuroscience**, v.38, n.1, p.2172-2182, 2013.

NEPAL, Gaurav, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and retinal changes in optical coherence tomography: A systematic review and meta-analysis. **Brain and Behavior**, v.12, n.9, 2022.

ORTUÑO-LIZARAN, Isabel, et al. Phosphorylated α -synuclein in the retina is a biomarker of Parkinson's disease pathology severity. **Movement Disorders**, v.33, n.8, p.1315-1324, 2018.

PACHADE, Samiksha, et al. Retinal fundus multi-disease image dataset (RFMiD): a dataset for multi-disease detection research. **Data**, v.6, n.2, p.14, 2021.

PACHE, Mona et al. Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease. **Age and Ageing**, v. 32, n. 4, p. 422-426, 2003.

PAQUET, Claire et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Neuroscience letters**, v. 420, n. 2, p. 97-99, 2007.

PETZOLD, Axel, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v.16, n.10, p. 797-812, 2017.

PFEFFER, Robert I., et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. **Journal of gerontology**, v37, n.3, p.323-329, 1982.

POSTUMA, Ronald B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015.

PTITO, Maurice; BLEAU, Maxime; BOUSKILA, Joseph. The retina: a window into the brain. **Cells**, v.10, n.12, 3269, 2021.

RAMAKER, Claudia et al. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 17, n. 5, p. 867–876, 2002.

RIZZO, Giovanni, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. **Neurology**, v.86, n.6, p.566-576, 2016.

SEVIM, Duygu Gulmez et al. Evaluation of retinal changes in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, v. 38, n. 2, p. 151-155, 2018.

SUNG, Mi Sun, et al. Inner retinal thinning as a biomarker for cognitive impairment in de novo Parkinson's disease. **Scientific reports**, v.9, n.1, 11832, 2019.

TAGLIATI, Michele; BODIS-WOLLNER, Ivan; YAHR, Melvin D. The pattern electroretinogram in Parkinson's disease reveals lack of retinal spatial tuning. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section**, v. 100, n. 1, p. 1-11, 1996.

TOLOSA, Eduardo, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v.20, n.5, p.385-397, 2021.

VAN WAMELEN, Daniel J., et al. The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use. **Acta Neurologica Scandinavica**, v.143, n.1, p.3-12, 2021.

VUJOSEVIC, Stela, et al. Optical coherence tomography as retinal imaging biomarker of neuroinflammation/neurodegeneration in systemic disorders in adults and children. **Eye**, v.37, n.2, p.203-219, 2023.

WANG, Xin, et al. The macular inner plexiform layer thickness as an early diagnostic indicator for Parkinson's disease. **npj Parkinson's Disease**, v.8, n.1, 63, 2022.

WEIL, Rimona S. et al. Visual dysfunction in Parkinson's disease. **Brain**, v. 139, n. 11, p. 2827-2843, 2016.

XIE, Jin S.; DONALDSON, Laura; MARGOLIN, Edward. The use of optical coherence tomography in neurology: a review. **Brain**, v.145, n.12, p. 4160-4177, 2022.

YAP, Timothy E. et al. Retinal correlates of neurological disorders. **Therapeutic advances in chronic disease**, v. 10, 2040622319882205, 2019.

ZHANG, Jun-Fang, et al. The application of optical coherence tomography angiography in cerebral small vessel disease, ischemic stroke, and dementia: a systematic review. **Frontiers in neurology**, v.11(1009), 2020.

ZOU, Jing et al. Combination of optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography increases diagnostic efficacy of Parkinson's disease. **Quantitative imaging in medicine and surgery**, v. 10, n. 10, p. 1930, 2020.

Apêndice A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO/
ANUÊNCIA DE DADOS

Gostaríamos de convidar você a participar como voluntário (a) da pesquisa “**Avaliação dos biomarcadores oculares e sua correlação com o déficit cognitivo na Doença de Parkinson**”. Este estudo avaliará através de um exame para os olhos, chamado de “Tomografia de Coerência Óptica” (TCO), como se encontram estruturas importantes da parte interna dos seus olhos (o fundo do olho). As partes que formam o fundo de olho são muito importantes para que nós possamos enxergar de maneira adequada. Em pessoas com Doença de Parkinson (DP), problemas relacionados a visão são muito comuns. É possível que estes problemas da visão sejam relacionados a alterações presentes no fundo do olho.

O exame que mencionamos acima, a (TCO) é muito importante para que possamos examinar com detalhes essas partes internas que formam o fundo de olho e determinar se estas estruturas estão alteradas ou não. Isso é essencial para uma melhor compreensão dos problemas da visão que podem estar presentes nas pessoas com Doença de Parkinson.

Caso você concorde em participar, vamos fazer as seguintes atividades com você: serão aplicados questionários chamados Miniexame do Estado Mental (MEEM), que tem a função de avaliar se a Doença de Parkinson está comprometendo sua memória, suas lembranças, sua capacidade de pensar e raciocinar. Após uma consulta com oftalmologista (médico que cuida dos olhos) será realizado o exame de TCO. O aparelho usado para este exame consegue registrar imagens do fundo de olho. Para realização deste exame você deverá encostar o queixo e a testa no aparelho, e de forma semelhante a uma máquina fotográfica, o médico oftalmologista realizará o exame e registrará as imagens do fundo de olho. O exame é rápido e indolor, como se fosse tirar uma foto.

Esta pesquisa apresenta riscos mínimos e principalmente relacionados ao próprio tratamento da doença. Além disso, durante realização do exame o (a) senhor (a) pode sentir leve e passageiro desconforto causado pelo flash de luz utilizado na aquisição das imagens. Vale lembrar que os exames realizados

durante a pesquisa são seguros, rápidos, não emitem radiação ou qualquer tipo de substância que seja prejudicial aos olhos. Um médico oftalmologista capacitado estará presente o tempo todo para realização do exame e a disposição para fornecer todo suporte na realização do mesmo, tirando quaisquer dúvidas que o (a) senhor (a) possa vir a ter. Finalmente, existem também riscos relacionados à aplicação dos questionários, os quais são mínimos, mas eventualmente podem acontecer, incluindo extravio do documento e exposição dos dados. No entanto, para evitar que isso aconteça todos os cuidados serão tomados no armazenamento e zelo dos documentos, sendo qualquer perda devidamente reparada em comum acordo com os participantes.

Para participar deste estudo você não vai ter nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, se você tiver algum dano por causadas atividades que fizermos com você nesta pesquisa, você tem direito a indenização. Você terá todas as informações que quiser sobre esta pesquisa e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Mesmo que você queira participar agora, você pode voltar atrás ou parar de participar a qualquer momento. A sua participação é voluntária e o fato de não querer participar não vai trazer qualquer penalidade ou mudança na forma em que você é atendido. 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.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você. Os dados coletados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos. Decorrido este tempo, o pesquisador avaliará os documentos com para a sua destinação final, de acordo com a legislação vigente. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais, atendendo as legislações brasileiras (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Declaro que concordo em participar da pesquisa, que me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas e que minha identidade e os (as) dados e valores das estruturas do meu fundo de olho que foram medidas

pelo exame de TCO poderão ser divulgadas. Recebi uma via original 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__

Assinatura do Participante

Assinatura do(a) Pesquisador(a)

Leonardo Provetti Cunha
Campos Universitário da UFJF
Faculdade de Medicina – Departamento de Cirurgia
CEP: 36038-330
Fone: (32) 2102-3849
E-mail: depto.cir@ufjf.edu.br

Anexo 1- Questionário de sintomas não-motores da DP

PD NMS QUESTIONNAIRE

Name: Date: Age:

Centre ID: Male ☐ Female ☐

NON-MOVEMENT PROBLEMS IN PARKINSON'S

The movement symptoms of Parkinson's are well known. However, other problems can sometimes occur as part of the condition or its treatment. It is important that the doctor knows about these, particularly if they are troublesome for you.

A range of problems is listed below. Please tick the box 'Yes' if you have experienced it during the past month. The doctor or nurse may ask you some questions to help decide. If you have not experienced the problem in the past month tick the 'No' box. You should answer 'No' even if you have had the problem in the past but not in the past month.

Have you experienced any of the following in the last month?

	Yes	No		Yes	No
1. Dribbling of saliva during the daytime	☐	☐	16. Feeling sad, 'low' or 'blue'	☐	☐
2. Loss or change in your ability to taste or smell	☐	☐	17. Feeling anxious, frightened or panicky	☐	☐
3. Difficulty swallowing food or drink or problems with choking	☐	☐	18. Feeling less interested in sex or more interested in sex	☐	☐
4. Vomiting or feelings of sickness (nausea)	☐	☐	19. Finding it difficult to have sex when you try	☐	☐
5. Constipation (less than 3 bowel movements a week) or having to strain to pass a stool (faeces)	☐	☐	20. Feeling light headed, dizzy or weak standing from sitting or lying	☐	☐
6. Bowel (fecal) incontinence	☐	☐	21. Falling	☐	☐
7. Feeling that your bowel emptying is incomplete after having been to the toilet	☐	☐	22. Finding it difficult to stay awake during activities such as working, driving or eating	☐	☐
8. A sense of urgency to pass urine makes you rush to the toilet	☐	☐	23. Difficulty getting to sleep at night or staying asleep at night	☐	☐
9. Getting up regularly at night to pass urine	☐	☐	24. Intense, vivid dreams or frightening dreams	☐	☐
10. Unexplained pains (not due to known conditions such as arthritis)	☐	☐	25. Talking or moving about in your sleep as if you are 'acting' out a dream	☐	☐
11. Unexplained change in weight (not due to change in diet)	☐	☐	26. Unpleasant sensations in your legs at night or while resting, and a feeling that you need to move ...	☐	☐
12. Problems remembering things that have happened recently or forgetting to do things	☐	☐	27. Swelling of your legs	☐	☐
13. Loss of interest in what is happening around you or doing things	☐	☐	28. Excessive sweating	☐	☐
14. Seeing or hearing things that you know or are told are not there	☐	☐	29. Double vision	☐	☐
15. Difficulty concentrating or staying focussed	☐	☐	30. Believing things are happening to you that other people say are not true	☐	☐

All the information you supply through this form will be treated with confidence and will only be used for the purpose for which it has been collected. Information supplied will be used for monitoring purposes. Your personal data will be processed and held in accordance with the Data Protection Act 1998.

Developed and validated by the International PD Non Motor Group
Copyright © 2006 International Parkinson and Movement Disorder Society. All rights reserved.

Anexo 2 – Miniexame do Estado Mental (MEEM)

Mini- Exame do Estado Mental (Folstein, 1975) – Aplicado segundo normas de Bertolucci et al, 1994).

ORIENTAÇÃO TEMPORAL (5 pontos)

- Dia da Semana (1 ponto) _____
- Dia do mês (1 ponto) _____
- Mês (1 ponto) _____
- Ano (1 ponto) _____
- Hora aproximada (1 ponto) _____

☐
☐
☐
☐
☐

ORIENTAÇÃO ESPACIAL (5 pontos)

- Local genérico (residência, hospital, clínica) (1 ponto) _____
- Local específico (andar ou setor) (1 ponto) _____
- Bairro ou rua próxima (1 ponto) _____
- Cidade (1 ponto) _____
- Estado (1 ponto) _____

☐
☐
☐
☐
☐

MEMÓRIA DE FIXAÇÃO (3 pontos)

- Repetir: Caneca, tapete, tijolo.

1 ponto para cada palavra repetida na primeira tentativa _____
 Repita até três palavras serem repetidas (máximo de 5 tentativas)

☐

ATENÇÃO E CÁLCULO

- Subtração: Sete seriado (100-7 sucessivamente), por 5 vezes ou a palavra MUNDO de trás para frente (1 ponto para cada resposta correta) _____

☐

MEMÓRIA DE EVOCÇÃO (3 pontos)

- Lembrar as 3 palavras repetidas anteriormente (em MEMÓRIA DE FIXAÇÃO)

1 ponto por palavra certa _____

☐
☐

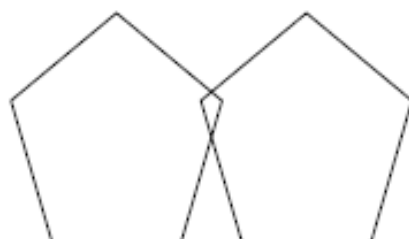
LINGUAGEM (8 pontos)

- Nomear objetos: um relógio e uma caneta (2 pontos) _____
- Repetir: "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto) _____
- Seguir comando verbal: "pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão" (3 pontos) _____
- Ler e seguir comando escrito (FRASE): "feche os olhos" (1 ponto) _____
- Escrever uma frase (1 ponto) _____

☐
☐
☐
☐
☐

PRAXIA CONSTRUTIVA (1 ponto)

- Copiar um desenho (1 ponto) _____

☐


ESCORE

/30

Utilizar Pontuação de Brucki et al, 2003

(Nitrini et al., 2005) Arq. Neuropsiquiatr. 2005;63(3-A):720-727)

Anexo 3 – Bateria de Avaliação Frontal

Frontal Assessment Battery (Brazilian version; Bateria de Avaliação Frontal – FAB).

1. Similaridades (conceituação)

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja”.

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial: “ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

“Uma mesa e uma cadeira”.

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.

Escore (apenas respostas de categorias (frutas, móveis, flores) são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

“Diga quantas palavras você puder começando com a letra ‘S’, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”.

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra ‘S’”. O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras (sapato, sapatetro), sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

- Mais do que nove palavras: 3
- Sais a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”.

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-borda-palma”.

“Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”.

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: “Agora, faça sozinho”.

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

“Bata uma vez quando eu bater uma vez”

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Não bata quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de apreensão (autonomia ambiental)

“Não pegue minhas mãos”

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

Anexo 4 – Escala de atividades básicas de vida diária (Katz)

Escala de atividades básicas de vida diária (Katz)

Atividade	Sim	Não
Banho Não recebe ajuda ou somente recebe ajuda para partes do corpo	1	0
Vestir-se Pega as roupas e se veste sem ajuda (exceto amarrar sapatos)	1	0
Higiene Pessoal Vai ao banheiro, usa o banheiro, veste-se e retorna sem ajuda (pode usar andador ou bengala)	1	0
Transferência Deitar, sentar e levantar sem auxílio (pode usar andador ou bengala)	1	0
Continência Controla completamente urina e fezes	1	0
Alimentação Come sem ajuda (exceto cortar carne ou passar manteiga no pão)	1	0

Pontuação:

6 pontos: independente

4 pontos: dependência parcial

2 pontos: dependência importante

(modificado de Katz S., Downs TD, Cash HR et al. Gerontologist 1970; 19:20-30)

Anexo 5 – Avaliação de Atividades de Vida Diária (Pfeffer)

Avaliação das Atividades de Vida Diária (Pfeffer)							
0. Normal 1. Faz, com dificuldade 2. Necessita de ajuda 3. Não é capaz				*0. Nunca o fez, mas poderia fazê-lo *1. Nunca o fez e agora teria dificuldade			
	0	1	2	3	* 0	* 1	
Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?							
Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?							
Ele (Ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?							
Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho?							
Ele (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?							
Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?							
Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?							
Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos, familiares, feriados?							
Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?							
Ele (Ela) é capaz de ser deixado (a) em casa sozinho (a) de forma segura? 0. Normal 1. Sim, com precauções 2. Sim, por curtos períodos 3. Não poderia							
PONTUAÇÃO FINAL							

Ponto de corte ≥ 2 (prejuízo em AVDI's)

Anexo 6 – UPDRS parte III

Parte III: Avaliação Motora	
Visão Geral: Esta parte da escala avalia os sinais motores da DP. Ao administrar a Parte III da MDS-UPDRS o avaliador deve cumprir as seguintes diretrizes: Na parte superior do formulário, marque se o paciente está utilizando medicação para o tratamento de sintomas da doença de Parkinson e, se estiver sob o uso de levodopa, o tempo desde a última dose. Se o paciente recebe tratamento para os sintomas da doença de Parkinson, marque também o estado clínico do paciente usando as seguintes definições: ON é estado funcional típico de quando os pacientes recebem medicação e têm uma boa resposta. OFF é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma má resposta apesar de tomarem medicação. O avaliador deve "pontuar o que vê". É evidente que outros problemas médicos concomitantes, tais como um acidente vascular cerebral, paralisia, artrite, contratura, e problemas ortopédicos, tais como prótese da coxa-femoral ou joelho e escoliose, podem interferir com itens individuais da avaliação motora. Em situações em que é absolutamente impossível testar (ex., amputações, plegia, membro engessado), utilize a anotação "NA" para Não Aplicável. Nas demais circunstâncias, avalie cada tarefa que o paciente desempenha no contexto das suas comorbidades. Todos os itens devem ser pontuados com um valor inteiro (sem meios pontos, sem dados em falta). Instruções específicas são fornecidas para testar cada item. Estas devem ser seguidas em todas as circunstâncias. O avaliador demonstra enquanto descreve a tarefa que o paciente deve realizar e pontua a função imediatamente depois. Para os itens Espontaneidade Global de Movimento e Tremor de Repouso (3.14 e 3.17), estes itens foram colocados deliberadamente no final da escala porque a informação clínica pertinente para a pontuação será obtida durante toda a avaliação. No final da pontuação, Indicar se discinesia (coreia ou distonia) esteve presente no momento da avaliação, e se assim for, se estes movimentos interferiram com a avaliação motora.	
3a	O paciente usa medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson? Não Sim
3b	Se o paciente recebe medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, marque o estado clínico do paciente usando as seguintes definições: ON: On é o estado funcional típico de quando os pacientes estão a tomar medicação e têm uma boa resposta. OFF: Off é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma resposta fraca apesar de tomarem medicação.
3c	O paciente usa Levodopa ? Não Sim
3.C1 Se sim, minutos desde a última dose de levodopa: _____	

3.3 RIGIDEZ <u>Instruções para o avaliador:</u> A rigidez é avaliada usando movimentos passivos lentos das grandes articulações com o paciente numa posição relaxada e o avaliador manipulando os membros e pescoço. Primeiro teste sem a manobra de ativação. Teste e pontue o pescoço e cada membro separadamente. Para os braços, teste as articulações do punho e cotovelos simultaneamente. Para as pernas teste as articulações coxo-femural e do joelho simultaneamente. Se não for detectada rigidez, use uma manobra de ativação tais como bater o primeiro e o segundo dedo, abrir/fechar a mão, ou toque do calcanhar, no membro que não está sendo testado. Explique ao paciente que deve tentar relaxar o máximo possível enquanto é testada a rigidez. 0: Normal: Sem rigidez. 1: Discreto: Rigidez apenas detectada com uma manobra de ativação. 2: Ligeiro: Rigidez detectada sem a manobra de ativação, mas a amplitude total de movimento é facilmente alcançada. 3: Moderado: Rigidez detectada sem a manobra de ativação; amplitude total alcançada com esforço. 4: Grave: Rigidez detectada sem a manobra de ativação e amplitude total de movimento não alcançada.	Português ☐ Pescoço ☐ MSD ☐ MSE ☐ MID ☐ MIE
3.4 BATER DOS DEDOS DA MÃO (PINÇA) <u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente para que toque com o indicador no polegar 10 vezes, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuição da amplitude. 0: Normal: Sem problemas. 1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações nos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições. 2: Ligeiro: Qualquer um dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência das 10 repetições. 3: Moderado: Qualquer um dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante os movimentos ou pelo menos uma pausa mais longa (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento. 4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.	☐ D ☐ E

3.5 MOVIMENTOS DAS MÃOS <u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a fechar a mão com força com o braço fletido ao nível do cotovelo de forma que a palma da mão esteja virada para o avaliador. Peça ao paciente para abrir a mão 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Se o paciente não fechar a mão firmemente ou não abrir a mão por completo, lembre-o de o fazer. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude. 0: Normal: Sem problemas. 1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa. 2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa. 3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de abrir e fechar. 4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.	Pontuação D E
3.6 MOVIMENTOS DE PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS <u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a estender o braço em frente ao seu corpo com a palma da mão virada para baixo; depois a virar a palma da mão para cima e para baixo alternadamente 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude. 0: Normal: Sem problemas. 1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da sequência. 2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência. 3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de pronação-supinação. 4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.	 D E

3.9 LEVANTAR-SE DA CADEIRA <u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão e costas no fundo da cadeira (se o paciente não for muito baixo). Peça ao paciente para cruzar os seus braços sobre o peito e depois levantar-se. Se o paciente não conseguir, tentar novamente até um máximo de duas vezes. Se ainda assim não conseguir, permitir ao paciente que se chegue à frente na cadeira para se levantar com os braços cruzados ao nível do peito. Permitir apenas uma tentativa nesta situação. Se sem sucesso, permitir que o paciente se empurre usando as mãos nos braços da cadeira. Permitir um máximo de três tentativas usando esta estratégia. Se ainda assim não conseguir, ajude o paciente a levantar-se. Após o paciente estar de pé, observe a postura para o item 3.13. 0: Normal: Sem problemas. Capaz de se levantar rapidamente sem hesitações. 1: Discreto: O levantar é mais lento que o normal; ou pode ser necessária mais que uma tentativa; ou pode ser necessário mover-se à frente na cadeira para se levantar. Sem necessidade de usar os braços da cadeira. 2: Ligeiro: Empurra-se para cima usando os braços da cadeira sem dificuldade. 3: Moderado: Precisa de se empurrar, mas tende a cair para trás; ou pode ter de tentar mais do que uma vez utilizando os braços da cadeira, mas consegue levantar-se sem ajuda. 4: Grave: Incapaz de se levantar sem ajuda.	Pontuação
3.10 MARCHA <u>Instruções para o avaliador:</u> A avaliação da marcha é melhor realizada solicitando que o paciente caminhe para longe e depois em direção ao avaliador para que quer o lado direito, quer o lado esquerdo do corpo possam ser facilmente observados simultaneamente. O paciente deve andar pelo menos 10 metros (30 pés), depois dar a volta e regressar para junto do avaliador. Este item mede vários comportamentos: amplitude dos passos, velocidade do passos, altura da elevação do pé, contato do calcanhar durante a marcha, dar a volta, e o balanceio dos braços, mas não o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>). Aproveite para avaliar o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>) (próximo item 3.11) enquanto o paciente caminha. Observe postura para o item 3.13. 0: Normal: Sem problemas. 1: Discreto: Marcha independente com mínima alteração. 2: Ligeiro: Marcha independente mas com alteração substancial. 3: Moderado: Precisa de um auxílio de marcha (bengala, muleta, andador) para andar em segurança, mas não de outra pessoa. 4: Grave: Incapaz de caminhar ou consegue apenas com ajuda de outra pessoa.	

3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS <u>Instruções para o avaliador:</u> Todo o tremor, incluindo o tremor de repouso reemergente, que esta presente na postura é incluído nesta pontuação. Pontue cada mão separadamente. Pontue a maior amplitude observada. Instrua o paciente a estender os braços em frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. O punho deve estar reto e os dedos confortavelmente separados para que não se toquem. Observe esta postura durante 10 segundos. 0: Normal: Sem tremor. 1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude. 2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude. 3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm, mas menos de 10 cm de amplitude. 4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.	Pontuação D E
3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS <u>Instruções para o avaliador:</u> Este tremor é testado através da manobra de dedo-nariz. Iniciando com o braço estendido, peça ao paciente que execute pelo menos três manobras dedo-nariz com cada mão, chegando o mais longe possível para tocar o dedo do avaliador. A manobra dedo-ao-nariz deve ser executada com lentidão suficiente para que o tremor não seja oculto, o que pode acontecer com movimentos muito rápidos do braço. Repetir com a outra mão, pontuando cada mão separadamente. O tremor pode estar presente durante o movimento ou quando se alcança qualquer um dos alvos (nariz ou dedo). Pontue a maior amplitude observada. 0: Normal: Sem tremor. 1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude. 2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude. 3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude. 4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.	D E

3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO		Pontuação
<u>Instruções para o avaliador:</u> Este e o próximo item foram colocados deliberadamente no final da avaliação para permitir ao avaliador reunir observações sobre o tremor de repouso que podem ter surgido a qualquer momento da avaliação, incluindo quando o paciente está calmamente sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento, mas outras estão em repouso. Pontue a amplitude máxima observada em qualquer momento, como a pontuação final. Pontue apenas a amplitude e não a persistência ou a intermitência do tremor. Como parte desta pontuação, o paciente deve sentar-se calmamente numa cadeira, com as mãos colocadas nos braços da cadeira (e não no colo) e os pés confortavelmente apoiados no chão durante 10 segundos sem nenhuma outra instrução. O tremor de repouso é avaliado separadamente para os quatro membros e também para o lábio/mandíbula. Pontue apenas a amplitude máxima observada a qualquer momento, sendo essa a pontuação final.		 MSD
Extremidades 0: Normal: Sem tremor. 1: Discreto: < 1 cm de amplitude máxima. 2: Ligero: ≥ 1 cm mas < 3 cm de amplitude máxima. 3: Moderado: ≥ 3 cm mas < 10 cm de amplitude máxima. 4: Grave: ≥ 10 cm de amplitude máxima.		 MSE
Lábio/ Mandíbula 0: Normal: Sem tremor. 1: Discreto: < 1 cm de amplitude máxima. 2: Ligero: ≥ 1 cm mas < 2 cm de amplitude máxima. 3: Moderado: ≥ 2 cm mas < 3 cm de amplitude máxima. 4: Grave: ≥ 3 cm de amplitude máxima.		 MID
		 MIE
		 Lábio/ Mandíbula

Anexo 7 – Estadiamento de Hoehn-Yahr**ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR:**

0: Assintomático
1: Apenas envolvimento unilateral
2: Envolvimento bilateral sem alteração do equilíbrio
3: Envolvimento ligeiro a moderado, alguma instabilidade postural, mas independente fisicamente; necessita de ajuda para recuperar do teste do puxão.
4: Incapacidade grave; ainda consegue andar ou ficar de pé sem ajuda.
5: Confinado a cadeira de rodas ou acamado, se não for ajudado.

Anexo 8 – Escala de Schwab and England

Escala de Schwab and England:

100%	Completamente independente. Capaz de realizar atividades rotineiras sem lentidão, dificuldade ou prejuízo. Não percebe dificuldades. Essencialmente normal.
90%	Completamente independente. Capaz de realizar atividades rotineiras porém com algum grau de lentidão, dificuldade e prejuízo funcional. Pode tomar o dobro do tempo. Começa perceber suas dificuldades.
80%	Independente para maioria das atividades rotineiras. Toma cerca do dobro do tempo na realização das mesmas. Consciente das dificuldades e lentificação.
70%	Não é completamente independente. Maior dificuldade na realização de atividades rotineiras. Algumas atividades rotineiras tomam 3-4x mais tempo. Pode tomar grande parte do dia para realização dessas atividades.
60%	Algum grau de dependência. Pode realizar a maioria das atividades rotineiras porém com muita lentidão, dificuldade e prejuízo funcional. Erros; algumas atividades são impossíveis.
50%	Mais dependente. Necessita auxílio na metade das atividades rotineiras. Dificuldades em todas atividades.
40%	Muito dependente. Pode auxiliar nas atividades rotineiras porém necessitando auxílio em quase todas.
30%	Com esforço ocasionalmente (porém não sempre) realiza ou inicia algumas atividades sozinho. Necessita de muito auxílio.
20%	Não realiza nada sozinho. Pode auxiliar muito pouco em algumas atividades da rotina.
10%	Totalmente dependente, incapaz de auxiliar em atividades rotineiras.
0%	Funções vegetativas tais como deglutição e controle vesical e intestinal não são funcionantes. Restrito ao leito.

Anexo 9 – Artigo aprovado para publicação pela revista Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, a ser publicado na edição de abril/maio de 2025.

Correlation between motor symptoms, cognitive function, and optical coherence tomography findings in Parkinson's disease

Leonardo Proveti Cunha^{1,2,3} , Pedro Nascimento Martins¹ , Luiza Cunha Martins¹ ,
Fernanda Mara do Nascimento Almada¹ , Nádia Shigaef¹ , Daniel Oliveira de Araújo¹ ,
Luiz Guilherme Marchesi Mello³ , Mário Luiz Ribeiro Monteiro³ , Peter J. Snyder^{4,5} , Thiago Cardoso Vale¹ 

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil.

2. Hospital de Olhos de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil.

3. Division of Ophthalmology, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

4. Department of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, University of Rhode Island, Kingston, Rhode Island, USA.

5. Department of Neurology and of Surgery (Ophthalmology), Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island, USA.

ABSTRACT | Purpose: This study aimed to evaluate the total macular thickness as well as the thickness of the inner and outer retinal layers in patients with Parkinson's disease. It also aimed to verify the correlation of these parameters with motor symptoms and cognitive function. **Methods:** A total of 46 eyes of 23 patients with Parkinson's disease and 40 eyes of 20 healthy controls were included in the study. The patients' cognitive, functional, and nonmotor symptoms were evaluated using the Katz Index of Independence and Pfeffer's Activities of Daily Living, Mini-Mental State Examination, Frontal Assessment Battery, Schwab and England Staging Scales, and Movement Disorders Society Nonmotor Symptoms Scale. The macular thickness measurements obtained via total, inner, and outer optical coherence tomography were recorded. Furthermore, the correlation of the parameters of optical coherence tomography with cognitive, functional, and nonmotor symptoms was assessed. **Results:** The scores of the Katz Index of Independence and Pfeffer's Activities of Daily Living as well as the Movement Disorders Society Nonmotor Symptoms Scale were significantly lower in patients with Parkinson's disease than in healthy controls. Moreover, the former had greater total macular thickness. The temporal and inferior outer sectors were significantly greater for the ganglion cell complex thickness in patients. A significant correlation was observed between the total macular thickness and the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Parte III (MDS-UPDRS-III) values. Contrarily, there was a negative correlation between the outer macular thickness and the MDS-UPDRS-III values. Meanwhile, the total macular thickness and ganglion cell complex thickness were significantly correlated with the scores of the Mini-Mental State Examination, Schwab and England Staging Scale, Frontal Assessment Battery, and Katz Index of Independence and Pfeffer's Activities of Daily Living. In addition, the Schwab and England scale was correlated with the outer macular thickness. **Conclusion:** The total and inner macular thicknesses at the temporal and inferior outer sectors were greater in patients with Parkinson's disease than in the control group. These findings indicate that macular thickness may be greater in those with Parkinson's disease, particularly when associated with mild motor symptoms. In addition, the parameters of the total, inner, and outer optical coherence tomography were significantly associated with motor and nonmotor symptoms as well as cognitive function impairment.

Keywords: Parkinson's disease; Tomography, optical coherence; Neurodegenerative diseases; Cognitive dysfunction; Cognition; Motor perception; Visual acuity; Retina.

INTRODUCTION:

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative disorders and is characterized by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and the accumulation of aggregates of the protein alpha-synuclein in several nuclei of the central nervous system⁽¹⁾. PD patients typically present with motor and non-motor symptoms. Cognitive impairment is one of the most prevalent and incapacitating nonmotor symptoms in PD⁽²⁾.

The retina has emerged as a potential biomarker in many neurodegenerative diseases^(3,4). Some studies have suggested that retinal involvement can occur in the very early stages of PD, even before the onset of the first symptoms⁽⁵⁾. Patients with PD experience a wide range of visual disturbances throughout the disease course, such as reading difficulties, double vision, and difficulty performing tasks that require vision assistance⁽⁶⁾. According to some studies, up to a quarter of PD patients suffer from hallucinations, particularly those of a visual nature, as the disease progresses⁽⁶⁾. Previous studies have also correlated the severity of PD motor symptoms with poorer visual acuity in these patients⁽⁷⁾. Other visual symptoms may also be present, such as decreased contrast perception, difficulty in color discrimination, changes in movement perception, and hypometric saccade⁽⁸⁾. Most of these visual deficits occur through mechanisms associated with changes involving retinal cells and layers⁽⁶⁾. Autopsy studies conducted on patients with PD have reported that these patients have reduced dopamine concentration in the retina compared with those without PD⁽⁹⁾. Furthermore, studies using electroretinogram have demonstrated that patients with PD exhibit reduced electrical activity in the retina compared with controls⁽¹⁰⁾.

In the last decade, optical coherence tomography (OCT) has proved to be a valuable method for the detection of axonal loss in the retinal tissue of patients with neurodegenerative diseases, being most of the studies done in Alzheimer's disease (AD). Its ability to generate accurate and reproducible measurements of the retina provide new insights into the use of this technology as a potential biomarker for neurodegenerative diseases.

Despite the evidence that PD affects the retina, the literature results are conflicting. While some studies demonstrated that the OCT retinal thickness measurements are affected in PD⁽¹¹⁻¹⁴⁾, others failed to confirm this involvement⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. Conversely, cognitive impairment and dementia are more prevalent in more severe PD cases⁽²⁾. As already demonstrated in patients with PD, it is expected that the greater the degree of cognitive impairment, the more pronounced the thickness reduction of the retinal layers, indicating the greater severity of the disease⁽²⁰⁾.

To the best of our knowledge, only one recently published study has evaluated the structural measurements of the retina and their correlations with motor symptoms and cognitive performance in PD⁽²¹⁾. However, cognitive changes are exclusively assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE), which evaluates various cognitive domains, such as temporal and spatial orientation, ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), and outer nuclear layer (ONL) were thinner in patients with PD, significantly decreased as the Hoehn-Yahr (H-Y) stage progressed. The study also found that the GCL and IPL thicknesses were correlated with motor symptoms, which were evaluated using the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (MDS-UPDRS III) and nonmotor symptom assessment⁽²¹⁾. Therefore, in addition to using the aforementioned instrument for cognitive performance assessment, this study also proposes to expand this assessment by evaluating executive function, which

encompasses performance in inhibitory control, mental flexibility, planning and organization, verbal fluency, working memory, and sustained and selective attention. Furthermore, this study aimed to assess total macular thickness as well as the inner and outer retinal layer thicknesses and to verify the correlation between these measurements with motor symptoms and cognitive performance.

METHODS:

A total of 46 eyes of 23 PD patients and 40 eyes of 20 healthy controls (HCs) were included in this study. The patients were recruited from the Movement Disorders Division of the Neurology Service at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil.

PD was diagnosed based on the United Kingdom Parkinson Disease Society Brain Bank Criteria⁽¹⁷⁾. The patients' clinical data, including age, schooling years, time of the diagnosis, duration of symptoms and treatments, and current and previous medications, were obtained at evaluation or from the medical records.

The exclusion criteria were age <18 years; poor collaboration; evidence of brain damage; previous history of acute myocardial infarction, stroke, and renal failure; poorly controlled systemic arterial hypertension (i.e., systolic and diastolic blood pressure exceeding 120 and 80 mmHg, respectively); diabetes mellitus (i.e., fasting blood glucose >130 mg/dL and glycated hemoglobin (A1C) >7%); and illiteracy. Patients who previously underwent ocular surgery (except for uncomplicated cataract six months earlier) and those with macular disease, glaucoma, or other optic neuropathies, intraocular pressure >21 mmHg, spherical refraction > ± six diopters and cylinder refraction > ± three diopters, media opacities, were also excluded.

Disease severity was measured using the motor status of the MDS-UPDRS-III in the ON and OFF states as well as the H-Y and Schwab and England (S&E) staging scales. Neurological assessment and part III-UPDRS evaluation were conducted in the same appointment, whereas cognitive, functional, and nonmotor symptom assessments were conducted together with the ophthalmological examinations. The interval between the appointments was up to 2 weeks.

Optical coherence tomography

The PD patients and HCs underwent a pertinent ophthalmic evaluation and OCT scanning with the use of Swept-Source OCT (SS-OCT, DRI OCT Triton, Topcon Corp., Tokyo, Japan).

For each eye, a set of three high-quality images was obtained in a raster pattern covering a 6 × 6-mm area for the optic nerve head acquisition protocol, with a scan density of 512 × 256 pixels (100,000 A scans/s). The total, inner, and outer macular thickness measurements were based on three high-definition SS-OCT images centered at the fovea in a raster pattern covering a 7 × 7-mm area with a scan density of 512 (vertical) × 256 (horizontal) pixels. The criteria for acceptable 3D SS-OCT fundus images were no large eye movements, defined as an abrupt shift completely disconnecting a large retinal vessel, consistent signal intensity level across the scan, and no black bands caused by blinking throughout the acquisition time, as previously described⁽³⁾.

The OCT software automatically calculated the total, inner, and outer macular thickness parameters based on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) map (Figure 1). This map is divided into nine sectors, including the fovea (1 mm), the inner sectors (3 mm around the

center of the fovea), and the outer sectors (6 mm around the center of the fovea); each of them, inner and outer, divided into superior, nasal, temporal, and inferior sectors. The software automatically calculated the thickness of these nine sectors in microns (μm) and the average macular thickness. Furthermore, it automatically delimited the boundaries between the anatomical inner and outer retinal layers in the macular area. An experienced examiner evaluated the boundaries that were automatically defined by the software in each scan and repeated the entire acquisition when boundary errors were present to avoid manual segmentation corrections. The inner macular thickness parameter comprises the macular retinal nerve fiber layer (mRNFL) and GCL/IPL thickness and is referred to as the retinal ganglion cell complex (GCC). Outer macular thickness measurements were calculated as the difference between the total and inner macular thicknesses and included the following layers: inner nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL), ONL, and photoreceptor layers (i.e., inner and outer segments) (Figure 1).

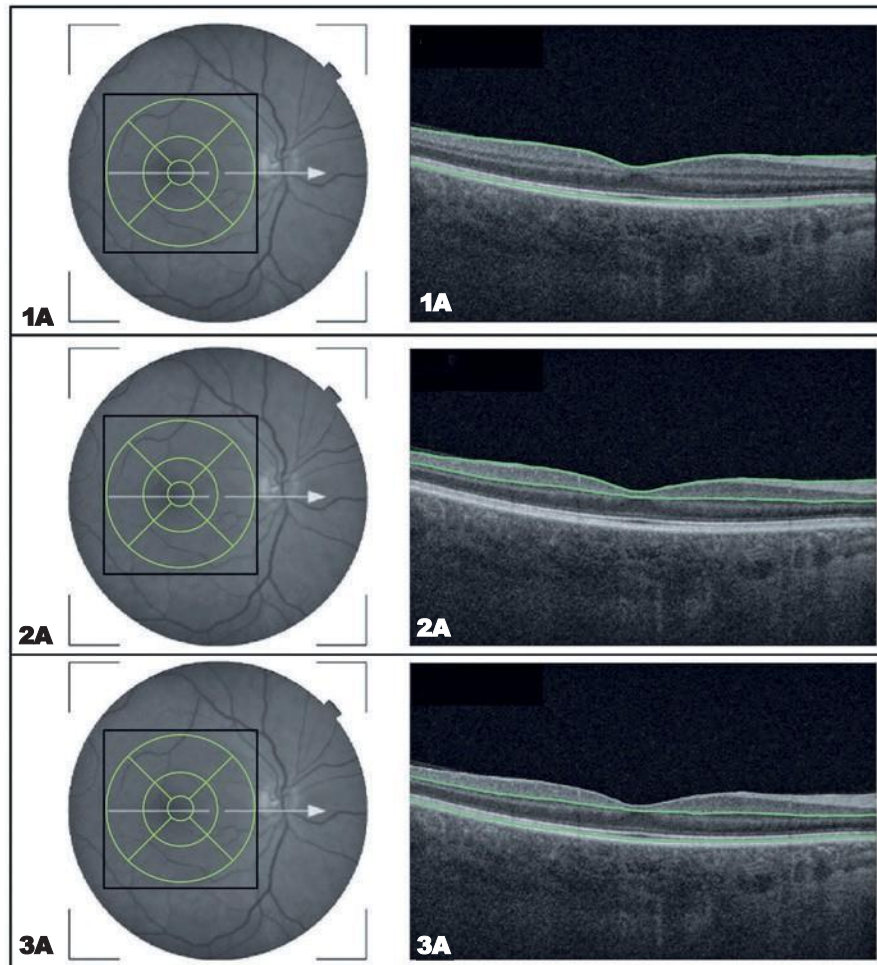


Figure 1. Representative optical coherence tomography (OCT)-scanned area with nine sectors ETDRS grid ($6 \times 6\text{mm}$) centered on the fovea (1A, 2A, and 3A) and OCT B-scans (1B, 2B, and 3B). The green lines represent the boundaries of the retinal layers identified in the segmentation process. Figure 1B: the total macular thickness, with the green lines representing the internal limiting membrane and the posterior boundary of the photoreceptor outer segment layer. Figure 2B: the ganglion cell layer complex (GCC), which comprises the macular retinal nerve fiber layer and the posterior limit of the ganglion cell layer/inner plexiform layer. Figure 3B: the outer macular thickness, representing the anterior boundary of the inner nuclear layer and the posterior boundary of the photoreceptor outer segment layer.

Cognitive assessment

All the patients' cognitive, functional, and nonmotor symptoms were assessed by a neuropsychologist. For this purpose, a comprehensive assessment protocol covering general cognitive aspects, nonmotor symptoms, and functionality was developed.

To assess functionality, the Katz Index of Independence and Pfeffer's Activities of Daily Living Index were used. The Katz Index evaluates the level of dependence or independence of the participants in basic activities of daily living, such as dressing, bathing, and feeding. The scores range from 0 to 6, with higher scores indicating greater independence.

The Pfeffer Index also assesses the level of dependence or independence but in instrumental activities of daily living, such as shopping, meal preparation, financial management, and staying informed about community events. The scores range from 0 to 3, with higher scores indicating greater dependence.

The Movement Disorder Society Nonmotor Symptoms Scale (MDS-NMS) assesses a wide range of symptoms unrelated to physical movement but significantly impacting the quality of life, including neuropsychiatric, gastrointestinal, urinary, sensory, cognitive, and autonomic symptoms. The total score is obtained by summing the scores of all the items assessed, reflecting the severity and frequency of the symptoms.

In the cognitive assessment, the MMSE and the Frontal Assessment Battery (FAB) are employed.

The MMSE is widely recognized in the scientific literature for the assessment of various cognitive areas, such as temporal and spatial orientation, long-term memory, language, attention, and calculation. The scores range from 0 to 30, with higher scores indicating better cognitive function. The FAB is employed to assess executive functions, such as planning, organization, decision-making, mental flexibility, and inhibitory control. Scores are assigned to each subitem, reflecting performance in the evaluated executive functions.

Statistical analysis

When discrete, the clinical and sociodemographic variables from the PD patients and HCs were expressed as absolute and relative frequencies. For the analysis of cognitive results, a statistical analysis was conducted using the total scores of each individual and for each instrument. Numerical variables were expressed as medians and quartiles or means and standard deviations as appropriate. Descriptions for OCT measurements were performed similarly, using the eye as the unit of analysis. The Wilcoxon rank-sum test was employed to compare the performance in cognitive and functional assessments between the PD patients and HCs. In addition, OCT data from the patients were compared using generalized estimating equation (GEE) models. The GEE analysis was conducted to compensate for the inclusion of both eyes of the same participant. Therefore, the GEE models were used to adjust for within-patient and inter-eye correlations.

The link function for the Gaussian distribution with OCT parameters was used as the dependent variable and either the group (PD patients or HC) or the cognitive, functional, or disease manifestation scales as predictors. The measurement scales with a perceptible ceiling effect, namely, MMSE and FAB, had lost points as predictors, indicating worse cognitive performance. Spearman's rank correlation was employed to assess the correlation between the OCT thickness measurements and the cognitive, functional, and nonmotor symptom assessments scores. $P < 0.05$ was considered to indicate statistical significance. All analyses were conducted using the R software version 4.2.0.

RESULTS

A total of 86 eyes, including 46 eyes of 23 PD patients and 40 eyes of 20 HCs, were included in the study. Table 1 summarizes the patients' clinical and demographic data. No significant differences were observed in age and schooling years between the groups. Participants with pseudophakia were not included in either the PD or the control group. The mean time since the diagnosis of PD was 8 years. The mean MDS-UPDRS III score was 35. Most patients (n=13) were classified as H-Y stage 2, and the mean S&E score was 80.

The results of the cognitive, nonmotor, and functional assessments are presented in table 2. The PD patients had significantly lower Katz Index, Pfeffer's Index, and MMSE scores than the HCs. No statistical difference was observed between the groups in terms of the FAB scores. The MDS-NMS was not obtained for the HC group.

Macular parameters in patients with PD and HCs

The total macular thickness was greater in PD patients than in HCs, with the differences being significant in the temporal and inferior outer sectors ($p=0.031$ vs. $p=0.015$, respectively) (Table 3 and Figure 2). For the GCC thickness values, the temporal and inferior outer sectors were also significantly greater in PD patients than in HCs ($p=0.018$ vs. $p=0.049$) (Table 4 and Figure 2). For the outer macular measurements, the thicknesses in all OCT sectors were greater in PD patients than in HCs. However, the differences were not significant (Table 4).

Table 1. Clinical and demographic data of Parkinson's disease (PD) patients and healthy controls (HCs)

Characteristic	PD n=23	Healthy controls n=20	p-value
Age	59 (8)	58 (10)	0.76*
Mean (SD)	45-76	43-81	
Minimum-Maximum			
Male sex	15 (65%)	9 (45%)	0.045**
Scholarity (years)			
1-3	0 (0%)	2 (10%)	0.079 ^a
4-7	7 (37%)	4 (20%)	0.164 ^a
>7	12 (63%)	14 (70%)	0.280 ^a
Time since diagnosis			
Median [25%-75%]	8 [6-11]		
Minimum-Maximum	2-23		
UPDRS III			
Mean (SD)	35 (13)		
Minimum-Maximum	12-61		
Hoehn-Yahr			
1	3 (14%)		
2	13 (62%)		
3	3 (14%)		
4	1 (4.8%)		
5	1 (4.8%)		
Schwab & England			
Median [25%-75%]	80 [65-90]		
Minimum-Maximum	40-100		

SD= standard deviation; UPDRS= Unified Parkinson Disease Rating Scale. P-values <0.05 were considered statistically significant. *Student's t-test, **Chi-square test. ^aFisher's exact test.

Table 2. Cognitive and functional assessments of Parkinson's disease (PD) patients and healthy controls (HCs)

Variables	PD n=23	HC n=20	p-value ¹
Katz			
Median [25%-75%]	5 [4-6]	6 [6-6]	<0.001
Minimum-Maximum	0-6	6-6	
Pfeffer			
Median [25%-75%]	1 [0-6]	0 [0-0]	0.008
Minimum-Maximum	0-20	0-4	
Mini-Mental State Examination			
Median [25%-75%]	25 [22-26]	28 [26-28]	0.018
Minimum-Maximum	16-29	17-29	
Frontal Assessment Battery			
Median [25%-75%]	11 [10-14]	16 [9-17]	0.087
Minimum-Maximum	7-18	5-18	
MDS-NMS			
Median [25%-75%]	11 [7-17]	-	NA
Minimum-Maximum	0-20	-	

MDS-NMS= Movement Disorders Society Nonmotor Symptoms Scale. ¹ Wilcoxon rank-sum test. NA= not applicable. P-values <0.05 were considered statistically significant and presented in bold.

Table 3. Total macular thickness measurements (mm) of Parkinson's disease (PD) patients and healthy controls (HCs) via optical coherence tomography, divided into nine sectors according to the ETDRS-map

Parameter (mm)	PD n=46	HC n=40	p-value ¹
Average thickness			
Mean [25%-75%]	278 [267-285]	272 [266-280]	0.183
Fovea			
Mean [25%-75%]	231 [225-251]	245 [239-254]	0.265
Superior Inner			
Mean [25%-75%]	309 [298-319]	306 [302-315]	0.977
Temporal Inner			
Mean [25%-75%]	298 [284-306]	294 [288-302]	0.544
Inferior Inner			
Mean [25%-75%]	307 [294-318]	304 [299-311]	0.463
Nasal Inner			
Mean [25%-75%]	308 [295-315]	310 [302-316]	0.652
Superior Outer			
Mean [25%-75%]	270 [263-283]	267 [259-276]	0.185
Temporal Outer			
Mean [25%-75%]	260 [250-266]	250 [245-257]	0.031
Inferior Outer			
Mean [25%-75%]	263 [255-274]	254 [247-264]	0.015
Nasal Outer			
Mean [25%-75%]	282 [274-293]	279 [271-291]	0.504

Statistically significant values (p<0.05) are in bold. ¹Generalized estimating equations.

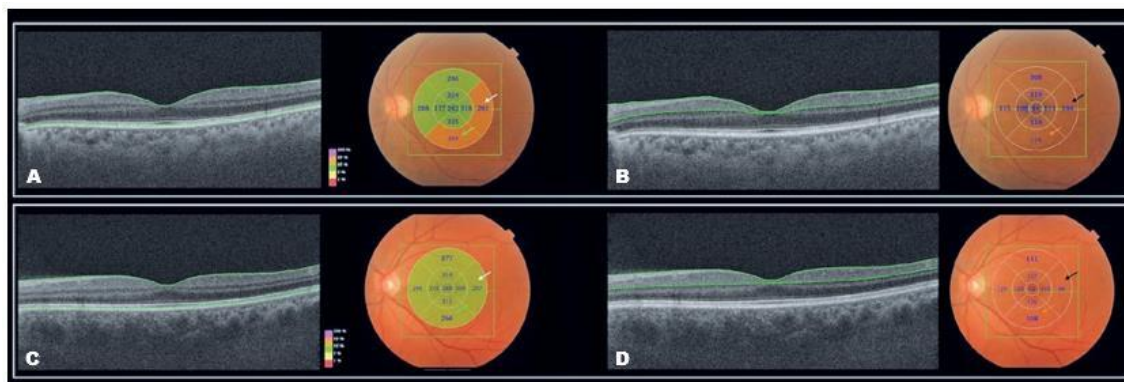


Figure 2. Representative scans of a patient with Parkinson's disease (PD) (A and B) and a control (C and D). A: OCT B-scan and total macular thickness ETDRS-map of a PD patient. The green lines represent the boundaries of the neurosensory retina. B: The same PD patient as depicted in A, with OCT B-scan showing the ganglion cell layer complex (GCC) thickness ETDRS-map measurements. The green lines represent the boundaries of the internal limiting membrane (ILM) and the ganglion cell layer/inner plexiform layer (GCL/IPL). C: OCT B-scan and total macular thickness ETDRS-map of the control. D: The same control subject as shown in C, with OCT B-scan displaying the GCC thickness ETDRS-map measurements. Notably, the measurements of the outer temporal and outer inferior sectors of both total macular thickness (white and green arrows indicating the temporal outer and the inferior outer, respectively) and GCC thickness (black and orange arrows indicating the temporal outer and inferior outer, respectively) were thicker in PD patients than in the control.

Relationship between retinal imaging parameter changes and motor and nonmotor symptoms

No correlation was observed between the total macular and GCC thickness measurements and the time since the PD diagnosis (Table 5). However, a negative correlation was found between the time since the PD diagnosis and the outer macular thickness measurements (average thickness, superior outer, superior inner, temporal inner, and nasal inner) (Table 5).

Furthermore, there was a significant direct and positive correlation between total macular thickness (average thickness, inferior outer, temporal inner, and nasal outer) and MDS-UPDRS-III scores. Contrarily, there was a negative correlation between the outer macular thickness parameters and MDS-UPDRS-III scores (fovea and nasal outer). Also, no correlation was observed between the MDS-UPDRS-III scores and GCC thickness measurements (Table 5).

NMSS was not found to be correlated with the total, inner, and outer macular thickness measurements. The S&E scale scores were found to have a significant positive correlation with the total macular thickness parameters (average thickness, superior outer, superior inner, temporal inner, and nasal inner), the superior outer sector in the GCC thickness measurements, and the outer macular thickness measurements (average thickness, superior outer, superior inner, temporal inner, and nasal inner) (Table 5).

Relationship between retinal imaging parameters changes and cognitive assessment

The Katz's Index scores were found to have a significant positive correlation with the total macular thickness (superior outer and nasal outer) and the GCC thickness (superior outer and temporal outer) (Table 6). Similarly, Pfeffer's Index scores were correlated with the total macular thickness (superior outer, temporal inner, and nasal inner) and the GCC thickness (superior outer and temporal outer) (Table 6). The FAB scores were correlated with the total macular thickness (nasal outer sector) and the GCC thickness (average thickness, superior outer, temporal outer, nasal outer, inferior inner, and temporal inner). Finally, significant correlations were observed between the lower MMSE scores and reductions in the total

macular thickness (superior outer, temporal outer) and GCC thickness (temporal outer sector) (Table 6).

DISCUSSION

In the present study, the Katz and Pfeffer's Index scores as well as the MMSE scores were significantly lower in PD patients than in HCs.

Table 4. Inner (GCC) and outer macular thickness measurements (mm) of Parkinson's disease (PD) patients and healthy controls (HCs) via optical coherence tomography, divided into nine sectors according to the ETDRS-map

Parameters (μm)	PD n=46	HC n=40	p-value ¹
GCC thickness			
Average thickness			
Mean [25%-75%]	105 [100-110]	103 [98-108]	0.381
Superior inner			
Mean [25%-75%]	116 [112-125]	120 [114-124]	0.231
Temporal inner			
Mean [25%-75%]	107 [102-111]	109 [102-113]	0.946
Inferior inner			
Mean [25%-75%]	117 [111-123]	119 [113-124]	0.903
Nasal inner			
Mean [25%-75%]	111 [106-119]	116 [111-121]	0.077
Superior outer			
Mean [25%-75%]	105 [98-111]	104 [96-109]	0.205
Temporal outer			
Mean [25%-75%]	93 [86-97]	89 [83-94]	0.018
Inferior outer			
Mean [25%-75%]	105 [99-109]	102 [94-105]	0.049
Nasal outer			
Mean [25%-75%]	119 [110-124]	117 [110-122]	0.878
Outer retinal thickness			
Average			
Mean [25%-75%]	173 [169-175]	169 [166-174]	0.645
Superior inner			
Mean [25%-75%]	194 [190-198]	189 [183-197]	0.375
Temporal inner			
Mean [25%-75%]	192 [186-198]	188 [184-197]	0.594
Inferior inner			
Mean [25%-75%]	190 [185-194]	186 [183-192]	0.324
Nasal inner			
Mean [25%-75%]	198 [191-203]	193 [190-199]	0.513
Superior outer			
Mean [25%-75%]	168 [164-174]	165 [162-171]	0.375
Temporal outer			
Mean [25%-75%]	166 [161-170]	162 [160-169]	0.800
Inferior outer			
Mean [25%-75%]	158 [153-164]	157 [153-160]	0.448
Nasal outer			
Mean [25%-75%]	169 [162-172]	167 [161-169]	0.781

Statistically significant values (p<0.05) are in bold. ¹Generalized estimating equations.

This finding indicates that cognitive impairment is detectable in the early stages of the disease. The risk factors for dementia in PD include an H-Y score >2, MMSE score <29, and advanced age^(22,23). In fact, most patients (78.3%) in the present study were classified into stage 2 or higher on the H-Y and had a mean score of 25 on the MMSE. Furthermore, as previously described in the literature regarding retinal structural and functional abnormalities^(24,25), a significant cognition impairment was found in PD patients.

Nonmotor symptoms may precede the classical motor manifestations that are used for the clinical diagnosis of PD⁽²⁶⁾. Moreover, cellular abnormalities in the central nervous systems and peripheral tissues possibly begin decades before the manifestation of the motor symptoms⁽²⁷⁾. These abnormalities include loss of dopaminergic neurons, α -synuclein misfolding, phosphorylation and aggregation, as well as mitochondrial dysfunction⁽²⁶⁾. Similarly, as occurs in the brain, lower neurotransmitter levels, alpha-synuclein deposition, disruption of iron homeostasis, chronic inflammation, and oxidative stress may be associated with retinal abnormalities in PD⁽²⁸⁾. Thus, the mainly affected retinal cells are believed to be the amacrine, bipolar, interplexiform, and retinal ganglion cells.

Despite the evidence of retinal involvement in PD, the capability of OCT to reliably detect retinal changes in patients is still unclear. While some studies have demonstrated a decrease in total and inner retinal thicknesses (i.e., mRNFL, GCL/IPL)^(11,19), others have not been able to confirm these findings⁽¹⁹⁾. Interestingly, both the total and inner retinas were found to have greater thicknesses in PD patients than in HCs, with statistical significance in the temporal and inferior outer sectors. Previous studies have reported an impairment of the ganglion cells in neurodegenerative diseases, such as AD and PD itself. However, the alterations of the IPL in these conditions have been poorly discussed. Owing to its reflectivity, the IPL is usually measured in conjunction with the GCL, and these two layers, along with the macular RNFL, form the GCC. The IPL is located between the GCL and the INL, containing the synapses between bipolar cell axons, ganglion cell dendrites, and amacrine cell processes.

Previous studies have reported a reduction in the thickness of the GCC in PD^(29,30). The GCC layer combines the mRNFL and the GCL/IPL. Thus, the GCL is formed by ganglion cells, whose axons give rise to mRNFL, and the dendrites originate from the IPL layer. The dopaminergic amacrine cells connect in networks with the ganglion cells in the image formation transmission process and along with the RNFL projections converge to the optic nerve. In patients with PD, a decrease in dopamine concentration^(14,15,28-32) results in a reduced dopaminergic stimulus to the ganglion cells, which consequently leads to atrophy of the ganglion cells and their nerve fibers. This causes thinning of the GCL and mRNFL layers. Histological analysis of the retina of PD patients reinforces consistent signs of retinal degeneration preferentially affecting the inner retinal layers due to abnormal accumulation of α -synuclein⁽²¹⁾. Similarly, it is suggested that PD's decreased inner retinal layers' thicknesses are consistent with the loss of retinal dopaminergic amacrine cells, and it correlates with the severity of the disease.

Our findings indicate that the thickness measurements of the inner retinal layers were greater in PD patients, particularly in the temporal and inferior outer sectors. A possible explanation for the GCL and IPL might be increased in PD is neuroplasticity. In PD, the increased thicknesses of the GCL and IPL may reflect compensatory neuroplastic changes, such as dendritic remodeling, synaptic reorganization, or gliosis, a compensatory response in the face of dopaminergic neuronal loss^(11,32-34). Thus, it is possible that in the early stages of PD, dopaminergic deficiency may contribute to glutamate overproduction, cellular dysregulation, and changes in retinal architecture and measurements by OCT⁽²¹⁾. However, the exact cause may not be completely understood. Our findings must be interpreted with caution. Also, further studies are warranted to confirm these findings.

Table 5. Correlations between the optical coherence tomography parameters and motor and nonmotor symptoms

Variable	Time Since Diagnosis		UPDRS III		MDS Nonmotor		Schwab & England	
	Estimate (95% CI)	p-value	Estimate (95% CI)	p-value	Estimate (95% CI)	p-value	Estimate (95% CI)	p-value
Total macular thickness (in μm)								
Average thickness	-0.43 (-1.59-0.73)	0.470	-0.42 (-0.82--0.02)	0.038	0.12 (-0.68-0.92)	0.772	0.34 (0.006-0.67)	0.046
Fovea	-0.34 (-2.77-2.10)	0.787	-0.42 (-0.90-0.06)	0.084	0.73 (-0.76-2.22)	0.337	0.37 (-0.13-0.87)	0.142
Superior outer	-0.81 (-1.70-0.09)	0.077	-0.35 (-0.73-0.04)	0.076	0.17 (-0.63-0.96)	0.684	0.39 (0.15-0.63)	0.0015
Superior inner	-0.35 (-1.78-1.07)	0.627	-0.49 (-1.05-0.06)	0.079	-0.05 (-1.02-0.92)	0.919	0.49 (0.08-0.89)	0.019
Inferior inner	-0.18 (-1.93-1.58)	0.842	-0.49 (-1.03-0.04)	0.071	0.06 (-0.94-1.06)	0.906	0.39 (-0.08-0.85)	0.101
Inferior outer	0.26 (-1.26-1.78)	0.739	-0.44 (-0.86--0.02)	0.040	0.19 (-0.75-1.13)	0.689	0.19 (-0.21-0.58)	0.358
Temporal outer	-0.78 (-1.64-0.08)	0.075	-0.30 (-0.73-0.13)	0.176	0.16 (-0.79-1.12)	0.739	0.30 (-0.008-0.61)	0.056
Temporal inner	-0.80 (-2.15-0.56)	0.250	-0.52 (-0.99--0.04)	0.033	0.04 (-1.03-1.11)	0.938	0.51 (0.08-0.93)	0.020
Nasal inner	-0.53 (-2.13-1.07)	0.516	-0.54 (-1.11-0.02)	0.060	-0.06 (-1.04-0.93)	0.909	0.50 (0.02-0.98)	0.042
Nasal outer	-0.38 (-1.72-0.96)	0.580	-0.50 (-0.99--0.01)	0.046	0.007 (-0.82-0.83)	0.987	0.33 (-0.08-0.74)	0.118
GCC thickness (in μm)								
Average thickness	0.29 (-0.45-1.03)	0.437	-0.23 (-0.52-0.06)	0.116	0.008 (-0.36-0.38)	0.968	0.15 (-0.09-0.39)	0.226
Fovea	0.52 (-0.56-1.60)	0.344	0.06 (-0.21-0.32)	0.673	0.37 (-0.24-0.98)	0.236	0.05 (-0.16-0.27)	0.623
Superior outer	-0.06 (-0.66-0.54)	0.848	-0.17 (-0.41-0.08)	0.179	0.03 (-0.35-0.42)	0.875	0.19 (0.05-0.33)	0.010
Superior inner	0.68 (-0.35-1.71)	0.195	-0.26 (-0.77-0.25)	0.313	-3e-05 (-0.46-0.46)	>0.999	0.22 (-0.16-0.60)	0.262
Inferior inner	0.52 (-0.58-1.62)	0.354	-0.29 (-0.77-0.19)	0.235	-0.04 (-0.52-0.44)	0.883	0.20 (-0.19-0.58)	0.318
Inferior outer	0.66 (-0.40-1.72)	0.223	-0.30 (-0.60-0.008)	0.056	0.08 (-0.53-0.69)	0.790	0.08 (-0.20-0.36)	0.569
Temporal outer	-0.10 (-0.60-0.40)	0.687	-0.17 (-0.37-0.03)	0.099	3e-04 (-0.44-0.44)	0.999	0.11 (-0.06-0.27)	0.197
Temporal inner	0.31 (-0.45-1.08)	0.423	-0.24 (-0.60-0.11)	0.183	-0.05 (-0.37-0.27)	0.768	0.18 (-0.11-0.47)	0.229
Nasal inner	0.65 (-0.51-1.80)	0.271	-0.25 (-0.79-0.29)	0.369	-0.09 (-0.58-0.40)	0.729	0.22 (-0.20-0.63)	0.302
Nasal outer	0.33 (-0.63-1.29)	0.499	-0.30 (-0.69-0.09)	0.126	-0.08 (-0.56-0.41)	0.757	0.16 (-0.15-0.47)	0.304
Outer retinal thickness (in μm)								
Average thickness	-0.57 (-1.11--0.02)	0.040	-0.23 (-0.47-0.01)	0.065	0.10 (-0.50-0.70)	0.748	0.19 (0.005-0.37)	0.044
Fovea	-0.88 (-2.28-0.52)	0.220	-0.48 (-0.88--0.08)	0.020	0.36 (-0.74-1.46)	0.522	0.32 (-0.02-0.66)	0.066
Superior outer	-0.58 (-1.03--0.14)	0.010	-0.22 (-0.45-0.01)	0.067	0.12 (-0.48-0.73)	0.688	0.20 (0.04-0.36)	0.016
Superior inner	-0.88 (-1.45--0.32)	0.002	-0.28 (-0.61-0.06)	0.102	-0.06 (-0.87-0.74)	0.875	0.26 (0.04-0.48)	0.018
Inferior outer	-0.28 (-0.80-0.24)	0.287	-0.19 (-0.39-0.02)	0.075	0.10 (-0.43-0.62)	0.717	0.10 (-0.08-0.28)	0.280
Inferior inner	-0.58 (-1.41-0.26)	0.175	-0.24 (-0.54-0.06)	0.120	0.09 (-0.65-0.82)	0.819	0.18 (-0.04-0.40)	0.101
Temporal outer	-0.52 (-1.05-0.01)	0.054	-0.16 (-0.44-0.12)	0.259	0.15 (-0.47-0.77)	0.630	0.19 (-0.001-0.39)	0.051
Temporal inner	-1.01 (-1.80--0.22)	0.012	-0.30 (-0.69-0.10)	0.137	0.08 (-0.82-0.98)	0.858	0.32 (0.02-0.62)	0.035
Nasal outer	-0.48 (-1.08-0.11)	0.111	-0.25 (-0.49--0.005)	0.045	0.07 (-0.57-0.70)	0.840	0.16 (-0.05-0.37)	0.137
Nasal inner	-1.02 (-1.71--0.33)	0.004	-0.34 (-0.70-0.008)	0.055	0.02 (-0.81-0.84)	0.971	0.28 (0.02-0.53)	0.035

MDS-NMS= Movement Disorders Society Nonmotor scale; UPDRS III= motor status of the Movement Disorders Society- Unified Parkinson Disease Rating Scale. Estimates and 95% confidence intervals (CI) were obtained using generalized estimating equations.

The present study found a negative correlation between the time since the diagnosis and the outer macular thickness measurements, indicating that the longer the diagnostic time, the thinner this layer will be. Similarly, Gunay and Usta⁽³⁵⁾ reported that the outer retinal thickness was negatively correlated with more prolonged disease duration. The duration and stage of the disease appear to be associated with the most severe cases at more advanced disease stages. Wang et al.⁽²¹⁾ showed that the inner and outer retinal thicknesses significantly decreased as the MDS-

UPDRS III score and H-Y stage increased. The study also demonstrated the total macular thickness and the outer retinal thickness in many ETDRS sectors were correlated with the MDS-UPDRS-III scores. However, it is worth mentioning that the participants selected in our study were mostly in the mild stages of the disease, mainly H-Y stage 2. Thus, these findings suggest that in the early stages of PD, the changes in retinal thickness are mild or even absent and that thickening of the outer retina can be observed, involving both the OPL and retinal pigment epithelium, as reported in other studies. Retinal thickening may be a result of an inflammatory process secondary to the deposition of α -synuclein, metabolic impairment, or compensatory mechanism preceding the degenerative process^(21,36).

Table 6. Correlations between the optical coherence tomography parameters and cognitive assessment

Variable	Katz		Pfeffer		FAB (Each lost point)		MMSE (Each lost point)	
	Estimate (95% CI)	p-value	Estimate (95% CI)	p-value	Estimate (95% CI)	p-value	Estimate (95% CI)	p-value
Total macular thickness (in μm)								
Average thickness	1.90 (-0.94-4.74)	0.190	-0.72 (-1.56-0.12)	0.091	-1.69 (-3.83-0.45)	0.122	-0.87 (-2.26-0.51)	0.217
Fovea	0.37 (-5.91-6.65)	0.907	0.09 (-1.79-1.96)	0.925	-0.14 (-2.71-2.43)	0.917	1.91 (-1.22-5.04)	0.231
Superior outer	2.71 (0.34-5.08)	0.025	-0.87 (-1.51--0.22)	0.008	-1.40 (-3.39-0.59)	0.167	-1.17 (-2.25--0.09)	0.033
Superior inner	2.00 (-1.63-5.63)	0.281	-0.95 (-2.06-0.16)	0.094	-2.01 (-5.00-0.98)	0.189	-1.18 (-2.74-0.37)	0.137
Inferior inner	0.69 (-3.79-5.16)	0.763	-0.62 (-1.97-0.73)	0.366	-2.37 (-5.10-0.37)	0.090	-0.88 (-3.60-1.84)	0.527
Inferior outer	0.52 (-3.23-4.28)	0.785	-0.27 (-1.53-0.99)	0.677	-1.29 (-3.28-0.70)	0.204	0.04 (-2.23-2.30)	0.976
Temporal outer	1.79 (-1.02-4.60)	0.211	-0.64 (-1.44-0.15)	0.113	-1.45 (-3.69-0.80)	0.207	-1.38 (-2.64--0.13)	0.031
Temporal inner	2.63 (-0.79-6.04)	0.131	-1.02 (-1.95--0.10)	0.030	-2.40 (-5.14-0.33)	0.085	-1.28 (-2.91-0.34)	0.122
Nasal inner	1.92 (-1.97-5.82)	0.333	-0.98 (-2.16-0.20)	0.103	-2.36 (-5.54-0.82)	0.146	-1.02 (-2.69-0.65)	0.231
Nasal outer	3.04 (0.18-5.89)	0.037	-1.06 (-1.93--0.20)	0.016	-2.13 (-4.12--0.14)	0.036	-1.12 (-2.34-0.10)	0.073
GCC thickness (in μm)								
Average thickness	1.13 (-0.64-2.89)	0.212	-0.39 (-1.01-0.23)	0.218	-1.07 (-1.97--0.17)	0.020	-0.36 (-1.24-0.51)	0.414
Fovea	-1.07 (-3.83-1.69)	0.447	0.33 (-0.52-1.19)	0.445	-0.02 (-1.29-1.26)	0.977	1.22 (-0.45-2.89)	0.153
Superior outer	1.80 (0.74-2.87)	<0.001	-0.51 (-0.83--0.18)	0.002	-1.03 (-1.83--0.23)	0.012	-0.55 (-1.25-0.14)	0.120
Superior inner	0.29 (-2.84-3.42)	0.857	-0.37 (-1.56-0.81)	0.538	-1.22 (-2.92-0.48)	0.160	-0.58 (-2.10-0.93)	0.450
Inferior inner	0.71 (-2.38-3.81)	0.650	-0.44 (-1.55-0.67)	0.437	-1.62 (-3.12--0.12)	0.034	-0.44 (-2.09-1.20)	0.597
Inferior outer	0.34 (-2.41-3.08)	0.811	-0.07 (-1.02-0.88)	0.890	-0.86 (-1.75-0.03)	0.058	0.40 (-1.32-2.11)	0.651
Temporal outer	1.08 (-0.04-2.21)	0.059	-0.36 (-0.68--0.04)	0.026	-0.87 (-1.71--0.03)	0.042	-0.66 (-1.30--0.01)	0.045
Temporal inner	1.09 (-1.09-3.28)	0.328	-0.49 (-1.28-0.30)	0.224	-1.18 (-2.22--0.14)	0.026	-0.52 (-1.45-0.40)	0.268
Nasal inner	0.68 (-2.59-3.95)	0.685	-0.47 (-1.67-0.73)	0.441	-1.42 (-3.21-0.38)	0.122	-0.38 (-1.86-1.10)	0.614
Nasal outer	2.13 (0.05-4.21)	0.044	-0.67 (-1.40-0.06)	0.073	-1.31 (-2.35--0.27)	0.014	-0.73 (-1.49-0.03)	0.059
Outer retina (in μm)								
Average thickness	0.71 (-1.28-2.69)	0.486	-0.37 (-0.91-0.17)	0.177	-0.81 (-2.34-0.73)	0.303	-0.53 (-1.27-0.21)	0.159
Fovea	1.44 (-2.71-5.59)	0.496	-0.25 (-1.47-0.98)	0.695	-0.13 (-2.25-1.99)	0.903	0.69 (-1.18-2.57)	0.470
Superior outer	0.82 (-1.06-2.71)	0.393	-0.39 (-0.90-0.13)	0.140	-0.54 (-2.02-0.94)	0.475	-0.64 (-1.29-0.007)	0.053
Superior inner	1.61 (-0.60-3.82)	0.154	-0.62 (-1.25-0.02)	0.056	-1.00 (-2.94-0.93)	0.308	-0.63 (-1.44-0.18)	0.127
Inferior outer	0.10 (-1.72-1.93)	0.911	-0.23 (-0.69-0.23)	0.322	-0.61 (-2.00-0.77)	0.384	-0.38 (-1.17-0.40)	0.336
Inferior inner	-0.11 (-2.86-2.64)	0.938	-0.21 (-0.94-0.52)	0.568	-0.88 (-2.70-0.93)	0.339	-0.46 (-1.91-1.00)	0.538
Temporal outer	0.63 (-1.41-2.68)	0.543	-0.31 (-0.89-0.28)	0.302	-0.73 (-2.32-0.86)	0.367	-0.75 (-1.50-0.005)	0.052
Temporal inner	1.47 (-1.45-4.39)	0.323	-0.55 (-1.42-0.31)	0.207	-1.33 (-3.41-0.75)	0.209	-0.78 (-1.83-0.28)	0.150
Nasal outer	0.77 (-1.14-2.69)	0.429	-0.44 (-0.94-0.06)	0.087	-1.10 (-2.45-0.26)	0.114	-0.42 (-1.26-0.42)	0.326
Nasal inner	1.14 (-1.37-3.65)	0.373	-0.55 (-1.24-0.15)	0.123	-1.15 (-3.29-0.99)	0.291	-0.67 (-1.68-0.35)	0.197

FAB= Frontal Assessment Battery; MDS-NMS= Movement Disorders Society Nonmotor Symptoms Scale; MMSE= Mini-Mental State Examination; Estimates and 95% confidence intervals (CI) were obtained using generalized estimating equations.

Our study demonstrated a significant correlation between the OCT parameters and nonmotor symptom assessments scores. The S&E scale scores were found to be correlated with the total, inner, and outer OCT thickness measurements. Cognitive function impairment is one of the most crucial nonmotor symptoms owing to its significant impact on the quality of life and activities of daily living. It may be regarded as a promising prodromal indicator in PD. Only a limited number of studies have examined the correlation between cognitive impairment and OCT parameters in PD. Wang et al.⁽²¹⁾ showed that GCL and IPL thicknesses correlate with nonmotor symptom assessment scores. They suggest that the macular inner retinal layer tends to be much thinner in patients with PD exhibiting nonmotor symptoms. In our study, the scores of the MMSE, Katz Index, Pfeffer's Index, and FAB were correlated with the total and GCC thickness measurements.

In summary, the total and inner macular thicknesses at the temporal and inferior outer sectors were greater in PD patients than in HCs. This finding suggests that the macular thickness is greater in patients with PD, particularly when associated with mild motor symptoms. In addition, we demonstrated a significant correlation between the total, inner, and outer OCT parameters and the motor and nonmotor symptoms as well as cognitive function impairment.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by EBSERH (edital de chamamento público number 01/2021).

AUTHORS' CONTRIBUTIONS:

Significant contribution to conception and design: Leonardo Provetti Cunha, Thiago Cardoso Vale. **Data acquisition:** Leonardo Provetti Cunha, Pedro Nascimento Martins, Luiza Cunha Martins, Fernanda Mara do Nascimento Almada, Daniel Oliveira de Araújo. **Data analysis and interpretation:** Leonardo Provetti Cunha, Pedro Nascimento Martins, Nádia Shigaef, Luiz Guilherme Marchesi Mello, Thiago Cardoso Vale. **Manuscript drafting:** Leonardo Provetti Cunha, Nádia Shigaef, Luiz Guilherme Marchesi Mello, Peter J. Snyder, Thiago Cardoso Vale. **Significant intellectual content revision the manuscript:** Leonardo Provetti Cunha, Mário Luiz Ribeiro Monteiro, Peter J. Snyder, Thiago Cardoso Vale. **Final approval of the submitted manuscript:** Leonardo Provetti Cunha, Pedro Nascimento Martins, Luiza Cunha Martins, Fernanda Mara do Nascimento Almada, Nádia Shigaef, Daniel Oliveira de Araújo, Luiz Guilherme Marchesi Mello, Mário Luiz Ribeiro Monteiro, Peter J. Snyder, Thiago Cardoso Vale. **Statistical analysis:** Leonardo Provetti Cunha, Pedro Nascimento Martins. **Obtaining funding:** Leonardo Provetti Cunha, Thiago Cardoso Vale. **Supervision of administrative, technical, or material support:** not applicable. **Research group leadership:** Leonardo Provetti Cunha, Thiago Cardoso Vale.

REFERENCES

1. Bartels AL, Leenders KL. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*. 2009;45(8):915-21.
2. Kalia LV. Biomarkers for cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46 Suppl 1:S19-23.
3. Cunha LP, Lopes LC, Costa-Cunha LV, Costa CF, Pires LA, Almeida AL, et al. Macular Thickness Measurements with Frequency Domain-OCT for Quantification of Retinal Neural Loss and its Correlation with Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153830.
4. Almeida AL, Pires LA, Figueiredo EA, Costa-Cunha LV, Zacharias LC, Preti RC, 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)*. 2019;11(1):659-69.
5. Wagner SK, Romero-Bascones D, Cortina-Borja M, Williamson DJ, Struyven RR, Zhou Y, et al.; for UK Biobank Eye & Vision Consortium. Retinal optical coherence tomography features associated with incident and prevalent Parkinson disease. *Neurology*. 2023;101(16):e1581-93.
 6. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*. 2016;139(11):2827-43.
 7. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123(Pt 4):733-45.
 8. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*. 2011;26(13):2387-95.
 9. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(11):2473-5.
 10. Tagliati M, Bodis-Wollner I, Yahr MD. The pattern electroretinogram in Parkinson's disease reveals lack of retinal spatial tuning. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;100(1):1-11.
 11. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, Almarcegui C, Dolz I, Alarcia R, et al. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(2):696-705.
 12. Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Alarcia R, Bambo MP, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: an observational cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(5):e009658.
 13. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, et al. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye (Lond)*. 2013;27(4):507-14.
 14. Lee JY, Ahn J, Oh S, Shin JY, Kim YK, Nam H, et al. Retina thickness as a marker of neurodegeneration in prodromal lewy body disease. *Mov Disord*. 2020;35(2):349-54.
 15. Bittersohl D, Stemplewitz B, Keserü M, Buhmann C, Richard G, Hassenstein A. Detection of retinal changes in idiopathic Parkinson's disease using high-resolution optical coherence tomography and heidelberg retina tomography. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(7):e578-84.
 16. Garcia-Martin E, Satue M, Otin S, Fuertes I, Alarcia R, Larrosa JM, et al. Retina measurements for diagnosis of Parkinson disease. *Retina*. 2014;34(5):971-80.
 17. Lee JY, Kim JM, Ahn J, Kim HJ, Jeon BS, Kim TW. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2014;29(1):61-7.
 18. Nunes A, Silva G, Duque C, Januário C, Santana I, Ambrósio AF, et al. Retinal texture biomarkers may help to discriminate between Alzheimer's, Parkinson's, and healthy controls. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218826.
 19. Mello LG, Paraguay IB, Andrade TS, Rocha AA, Barbosa ER, Oyamada MK, et al. Electroretinography reveals retinal dysfunction in Parkinson's disease despite normal high-resolution optical coherence tomography findings. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022;101:90-5.
 20. Duncan GW, Firbank MJ, Yarnall AJ, Khoo TK, Brooks DJ, Barker RA, et al. Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2016; 31(1):103-10.
 21. Wang X, Jiao B, Jia X, Wang Y, Liu H, Zhu X, et al. The macular inner plexiform layer thickness as an early diagnostic indicator for Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022;8(1):63.

22. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745-52.
23. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(10):937-41.
24. Sen A, Tugcu B, Coskun C, Ekin C, Nacaroglu SA. Effects of levodopa on retina in Parkinson disease. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24(1):114-9.
25. Mello LG, Bissoli LB, Saraiva FP, Maia RP, Monteiro ML. Retinal Layers and Choroid Measurements in Parkinson's Disease With or Without Pramipexole Treatment. *Mov Disord*. 2020;35(12):2357-9.
26. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):795-808.
27. Du T, Wang L, Liu W, Zhu G, Chen Y, Zhang J. Biomarkers and the Role of α -Synuclein in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:645996.
28. Gu X, Neric NJ, Crabb JS, Crabb JW, Bhattacharya SK, Rayborn ME, et al. Age-related changes in the retinal pigment epithelium (RPE). *PLoS One*. 2012;7(6):e38673.
29. Sung MS, Choi SM, Kim J, Ha JY, Kim BC, Heo H, et al. Inner retinal thinning as a biomarker for cognitive impairment in de novo Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):11832.
30. Kaur M, Saxena R, Singh D, Behari M, Sharma P, Menon V. Correlation Between Structural and Functional Retinal Changes in Parkinson Disease. *J Neuroophthalmol*. 2015;35(3):254-8.
31. Brandies R, Yehuda S. The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32(4):611-56.
32. Jackson CR, Ruan GX, Aseem F, Abey J, Gamble K, Stanwood G, et al. Retinal dopamine mediates multiple dimensions of light-adapted vision. *J Neurosci*. 2012;32(27):9359-68.
33. Morales I, Sabate M, Rodriguez M. Striatal glutamate induces retrograde excitotoxicity and neuronal degeneration of intralaminar thalamic nuclei: their potential relevance for Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2013;38(1):2172-82.
34. Dick O, tom Dieck S, Altmann WD, Ammermüller J, Weiler R, Garner CC, et al. The presynaptic active zone protein bassoon is essential for photoreceptor ribbon synapse formation in the retina. *Neuron*. 2003;37(5):775-86.
35. Gunay BO, Usta NC. Retinal pigment epithelial changes in Parkinson's disease: A spectral domain optical coherence tomography study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023;41:103213.
36. Camacho-Ordóñez A, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Hernández-Medrano AJ, Somilleda-Ventura SA, Pérez-Cano HJ, et al. Is there any correlation between alpha-synuclein levels in tears and retinal layer thickness in Parkinson's disease? *Eur J Ophthalmol*. 2023;34(1):252-9.

Anexo 10 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação dos biomarcadores oculares e sua correlação com o déficit cognitivo na Doença de Parkinson

Pesquisador: LEONARDO PROVETTI CUNHA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 31830920.0.0000.5147

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA - UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.255.609

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa, em sua terceira versão, destinada a correlacionar biomarcadores oculares e déficit cognitivo na Doença de Parkinson, assim descrito no Resumo apresentado pelo pesquisador: "A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva que afeta o SNC e, em especial, a coordenação motora. Os sinais e sintomas mais comuns nas fases iniciais da doença são tremores, rigidez, lentidão dos movimentos e dificuldade na marcha. A medida que a doença progride sintomas comportamentais podem estar presentes como déficit cognitivo, problemas comportamentais, insônia, depressão, ansiedade e, nas fases mais avançadas, demência. O diagnóstico da doença é baseado na observação dos sinais e sintomas e exames de neuroimagem. Apesar dos distúrbios motores serem os mais característicos na DP, a disfunção cognitiva está entre as características não motoras mais prevalentes e debilitantes. Estudos prévios demonstraram que grande número de portadores de

DP apresenta queixas visuais, tais como diminuição da acuidade visual, da sensibilidade ao contraste e da visão de cores. Acredita-se que grande parte destas queixas são decorrentes ao envolvimento do córtex cerebral. Entretanto, estudos post mortem de olhos destes enfermos com DP sugerem uma diminuição na concentração de dopamina na retina, o que pode sugerir sinais de envolvimento primário da retina. A retina é um tecido que apresenta similaridade embriológica, histológica, neurotransmissora e vascular com o cérebro. Portanto, é possível que haja um envolvimento primário da retina e de outras estruturas oculares em portadores de DP. Uma forma objetiva, não-invasiva, rápida e de fácil acesso para avaliarmos o comprometimento da retina e do nervo óptico, assim como seus vasos e da coróide, é através de medidas obtidas pelo exame de tomografia de coerência óptica (TCO). Este exame é capaz de produzir medidas objetivas e quantitativas da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) peripapilar, espessura macular, das camadas internas da retina, dos plexos vasculares superficiais e profundos e da coróide. A possibilidade da avaliação destas estruturas oculares mencionadas abre caminho para busca de possíveis biomarcadores na DP, o que traria enormes impactos no diagnóstico e seguimento destes doentes. Além disto, é de fundamental importância determinar se estes biomarcadores oculares demonstram correlação com déficit cognitivo na DP, permitindo assim estimar, de forma indireta, a intensidade de acometimento cognitivo nestes participantes do estudo."

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos da pesquisa são descritos nos seguintes termos pelo Autor: "Dentre os objetivos do presente estudo podemos citar: avaliar a capacidade dos parâmetros da espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar, espessura macular total, das camadas internas da retina, dos plexos vasculares superficiais e profundos e da coróide obtidos pela tomografia de coerência óptica em diferenciar olhos de participantes com doença de Parkinson de controles normais pareados por sexo e idade.

Verificar a correlação entre os parâmetros da espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar, espessura macular total, das camadas internas da retina, dos plexos vasculares superficiais e profundos e da coróide obtidos pela tomografia de coerência óptica e o grau de comprometimento cognitivo, obtido através de testes cognitivos, em participantes com doença de Parkinson."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Assim vêm descritos os riscos e benefícios:

"Riscos: Esta pesquisa apresenta riscos mínimos e majoritariamente relativos ao próprio tratamento da doença. Além disso, durante realização do exame o participante pode sentir leve e passageiro desconforto causado pelo flash de luz utilizado na aquisição das imagens. Vale ressaltar que os exames realizados durante a pesquisa são seguros, rápidos, não emitem radiação ou qualquer tipo de substância que seja nociva aos olhos. Um médico oftalmologista capacitado estará presente o tempo todo para realização do exame e a disposição para fornecer todo suporte na realização do mesmo, sanando quaisquer eventuais dúvidas. Finalmente, há riscos relacionados à aplicação dos questionários, os quais, apesar de mínimos, são eventualmente possíveis e englobariam extravio do documento e exposição dos dados. Todavia, é ímpar reiterar que todos os cuidados serão tomados no que tange o armazenamento e zelo dos documentos, sendo qualquer perda devidamente reparada em comum acordo com os participantes.

Benefícios:

Melhor e mais aprofundada compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença em questão, bem como a ampliação do conhecimento acerca de seu acometimento ocular. Os quais podem vir a ser de grande valia para um tratamento otimizado dos doentes. Há que se dizer, ademais, que existem benefícios diretos e indiretos aos próprios participantes, os quais poderão ter sua condição mais bem esclarecida, permitindo assim vislumbrar com mais clareza o prognóstico da doença e meios de mitigá-la através dos tratamentos existentes."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ao delinear seus critérios de exclusão, o pesquisador menciona indivíduos analfabetos e indivíduos com menos de quatro anos de escolaridade, desconsiderando que o grupo de analfabetos já está, por definição, abrangido no de escolaridade inferior a quatro anos. Além disso, não esclarece se lhe seria possível recorrer a um tipo de teste que não incidisse nesse tipo de discriminação, já que, como ele mesmo informa, tempo de escolaridade e déficit cognitivo são variáveis independentes entre si.

A descrição dos desfechos, em vez de enveredar por considerações sobre a importância dos exames ou sobre a determinação de parâmetros que permitam correlacionar resultados de exames e déficit cognitivo (o que é objetivo, não desfecho), deveria limitar-se a informar de modo direto e conciso algo que resulta da própria realização da pesquisa incidindo sobre alterações do estado de saúde, qualidade de vida dos participantes ou algo do gênero.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória encontram-se corretamente apresentados. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, ressarcimento com as despesas, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a,b,d,e,f,g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPEs. Em acolhimento às medidas recomendadas pelo Ministério da Saúde (MS) e a fim de priorizar a saúde da comunidade com o distanciamento social, (medida considerada a mais eficiente para frear a propagação do coronavírus e a disseminação da pandemia de Covid19), apresentará a(s) declaração(ões) de concordância e infraestrutura e a Folha de Rosto posteriormente, comprometendo-se em declaração de próprio punho a encaminhar ao CEP, por NOTIFICAÇÃO, o(s) documento(s) com as devidas assinaturas assim que a presente situação voltar à normalidade. Conforme autoriza a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), em caráter excepcional, a dispensa de assinaturas nos documentos necessários à submissão de protocolos de pesquisa junto a Plataforma Brasil durante esse período. Vale ressaltar que aprovação está sendo realizada mediante as recomendações da CONEP, que cada instituição tem autonomia de consentir ou não na realização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Apesar das ressalvas acima indicadas quanto à descrição dos desfechos e quanto à frágil fundamentação para exclusão de indivíduos com nenhuma ou baixa escolaridade, não nos parece haver comprometimento relevante das exigências éticas na realização da pesquisa, que, diante disso, pode ser aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional Nº001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1556124.pdf	04/08/2020 09:05:10		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_InfraestHU.pdf	04/08/2020 08:50:22	RAPHAEL LUCAS SAMPAIO DEFINA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DPFinal.docx	04/08/2020 08:46:55	RAPHAEL LUCAS SAMPAIO DEFINA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_DPFinal.docx	04/08/2020 08:46:41	RAPHAEL LUCAS SAMPAIO DEFINA	Aceito
Outros	Declaracao_de_diagnostico_DP.pdf	16/06/2020 22:13:36	RAPHAEL LUCAS SAMPAIO DEFINA	Aceito
Outros	Declaracao_de_Comprometimento1.pdf	16/06/2020 21:34:54	RAPHAEL LUCAS SAMPAIO DEFINA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_infraestrutura_HOJF.pdf	16/06/2020 21:25:54	RAPHAEL LUCAS SAMPAIO DEFINA	Aceito
Outros	MoCA.pdf	15/06/2020 15:52:51	RAPHAEL LUCAS SAMPAIO DEFINA	Aceito
Outros	MEEM.pdf	15/06/2020 15:51:36	RAPHAEL LUCAS SAMPAIO DEFINA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_DP.pdf	13/05/2020 10:42:48	LEONARDO PROVETTI CUNHA	Aceito

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

JUIZ DE FORA, 02 de Setembro de 2020

Assinado por: Jubel Barreto (Coordenador)