



**FACULDADE TEOLÓGICA E FILOSÓFICA – RATIO
CURSO DE GRADUAÇÃO TECNOLÓGICA EM OPTOMETRIA**

MARIA DE NAZARÉ DE ALMEIDA

**CORRELAÇÕES SEMIOLÓGICAS OCULARES COMO
INDICADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

FORTALEZA - CE

2022

MARIA DE NAZARÉ DE ALMEIDA

CORRELAÇÕES SEMIOLÓGICAS OCULARES COMO
INDICADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do curso de Graduação Tecnológica em Optometria da Faculdade Teológica e Filosófica – RATIO, como requisito para a obtenção do título de Optometrista do curso de Graduação Tecnológica em Optometria da Faculdade Ratio.

Orientadora: Anyella Pérez Malburg.

FORTALEZA - CE

2022

MARIA DE NAZARÉ DE ALMEIDA

CORRELAÇÕES SEMIOLÓGICAS OCULARES COMO
INDICADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso Superior de Tecnologia em Optometria, da Faculdade de Teológica e Filosófica Ratio como requisito para a obtenção do título de Optometrista do curso de Tecnologia em Optometria da Faculdade Ratio

Orientadora: Anyella Pérez Malburg.

Projeto de pesquisa aprovado em 15 de Fevereiro de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Ma. Jessica Rabelo Bezerra
Faculdade Ratio

Prof. Esp. Fernando Sales
Faculdade Ratio

Prof. Dr. Igor da Silva Bomfim
Faculdade Ratio

FORTALEZA – CE

2022

Este trabalho de pesquisa é inteiramente dedicado a Maria de Jesus F. Bezerra. A maior incentivadora das realizações dos meus sonhos. Muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

Muitos professores passaram por mim durante esse processo de formação, porém houve uma professora que se destacou com todo seu conhecimento e entusiasmo e fez com que sua dedicação e competência se transformasse em incentivo para mim.

Meu agradecimento por fornecer um nível de ensinamento de excelência e fazer a diferença em meio as diversas turbulências ocorridas nesse trajeto, obrigada por me induzir sempre a fazer meu melhor.

Com isso, gostaria de agradecer a minha professora e orientadora Anyella Pérez Malburg, por me inspirar e motivar com sua genialidade nessa trajetória.

*“Pra Deus nada é impossível. Nunca pare de lutar
por aquilo que você deseja”.*

(Teila Almeida)

RESUMO

CORRELAÇÕES SEMIOLÓGICAS OCULARES COMO INDICADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Doença de Alzheimer (DA) é uma das formas mais comuns dentre as doenças neurodegenerativas na população, compreendendo de 60 a 80% de todos os casos. Histopatologicamente, a DA caracteriza-se por uma extensa perda neuronal, com presença das chamadas placas senis que são formadas pelo depósito extracelular do peptídeo β -amiloide ($A\beta$), por emaranhados neurofibrilares intracelulares (ENF) no cérebro e níveis elevados de $A\beta$ (principalmente $A\beta$ 40 e $A\beta$ 42). Estudos tem relacionado estados iniciais da DA com sintomas visuais e lesões que ocorrem a qualquer nível das vias óticas, muito antes do seu diagnóstico. Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo geral investigar por meio de uma revisão sistemática se a progressão da Doença de Alzheimer pode ser indicada por alterações no globo ocular, bem como analisar se as alterações oculares estão presentes em pacientes com diagnóstico da DA avaliar quais alterações oculares podem ser observadas em portadores da DA. A análise dos trabalhos incluídos nesta revisão sistemática revelou que pacientes com DA apresentam uma rede microvascular retinal mais esparsa; variação microvascular da retina, que está relacionado ao menor fluxo sanguíneo arterial da retina nesses indivíduos; uma menor espessura global da camada de fibras nervosas da retina; atrofia do disco óptico; redução da espessura das células ganglionares, tortuosidade em artérias e veias, em comparação com controles saudáveis. Por fim, a presente revisão sistemática da literatura demonstra que as alterações vasculares retinianas e a formação de drusas com peptídeo $A\beta$ podem funcionar como biomarcadores oculares substituto não invasivo no processo diagnóstico e progressão da doença.

Palavras-chaves: Doença de Alzheimer; retina; olho; biomarcadores.

ABSTRACT

EYE SEMIOLOGICAL CORRELATIONS AS INDICATORS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common forms of neurodegenerative diseases in the population, comprising 60 to 80% of all cases. Histopathologically, AD is characterized by extensive neuronal loss, with the presence of so-called senile plaques that are formed by the extracellular deposit of β -amyloid peptide ($A\beta$), by intracellular neurofibrillary tangles (INT) in the brain and high levels of $A\beta$ (mainly $A\beta$ 40 and $A\beta$ 42). Studies have linked early stages of AD with visual symptoms and lesions that occur at any level of the optic pathways, long before its diagnosis. Therefore, the present study has the general objective of investigating, through a systematic review, whether the progression of Alzheimer's disease can be indicated by changes in the eyeball, as well as analyzing whether ocular changes are present in patients diagnosed with AD to assess which ocular changes can be observed in AD patients. The analysis of the studies included in this systematic review revealed that AD patients have a more sparse retinal microvascular network; retinal microvascular variation, which is related to lower retinal arterial blood flow in these individuals; a thinner overall thickness of the retinal nerve fiber layer; optic disc atrophy; reduction in ganglion cell thickness, tortuosity in arteries and veins, compared to healthy controls. Finally, the present systematic literature review demonstrates that retinal vascular changes and $A\beta$ peptide drusen formation can function as non-invasive surrogate ocular biomarkers in the diagnostic process and disease progression.

Keywords: Alzheimer's disease; retina; eye; biomarkers.

LISTA DE ABREVIACOES

| | |
|-----------|--|
| PPA | Proteína Precursora de Amiloide |
| ATCO | Angiotomografia de Coerência Óptica |
| A β | Peptídeo β -amiloide |
| BVS | Biblioteca Virtual da Saúde |
| CCG | Camada de Células Ganglionares |
| CCL | Comprometimento Cognitivo Leve |
| CFN | Camada de Fibras Nervosas |
| CFNR | Camada de Fibras Nervosas da Retina |
| CFR | Camada Fotorreceptora |
| CGE | Corpo Geniculado Externo |
| CGR | Células Ganglionares da Retina |
| CN | Cognitivamente Normal |
| CNE | Camada Nuclear Externa |
| CNI | Camada Nuclear Interna |
| CPE | Camada Plexiforme Externa |
| CPI | Camada Plexiforme Interna |
| DA | Doença de Alzheimer |
| DeCs | Descritores em Ciências da Saúde |
| DFT | Demência Frontotemporal |
| DMRI | Degeneração Macular Relacionada à Idade |
| DP | Doença de Parkinson |
| DRT | Degenerescência Retrógrada Transsinática |
| ENF | Emaranhados Neurofibrilares |
| EPR | Epitélio Pigmentado da Retina |
| FDG-TEP | ¹⁸ F-Fluorodeoxiglicose |
| FNR | Fibras Nervosas da Retina |
| IC | Intervalos de Confiança |
| LCR | Líquido Cefalorraquidiano |
| LILACs | Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| MEEM | Mini Estado Mental |
| MLE | Membrana Limitante <i>Externa</i> |

| | |
|--------|---|
| MLI | Membrana Limitante Interna |
| NIA-AA | National Institute on Aging-Alzheimer's Association |
| NMDA | N-metil D-Aspartato |
| NSQ | Núcleos Supraquiasmáticos |
| PiB | 11C Pittsburgh Composto B |
| pTau | Proteína Tau |
| RC | Razões de Chanves |
| RMV | Ressonância Magnética Volumétrica |
| SCieLO | Scientific Electronic Library Online |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| TCO | Tomografia de Coerência Óptica |
| TEP | Tomografia por Emissão de Pósitrons |
| TMCMG | Taxa metabólica cerebral medida para glicose |
| VAPP | Valores de Absorção Padrão Positivos |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Placas senis formadas por depósitos amiloides extracelulares | 9 |
| Figura 2 - Emaranhado neurofibrilar intracelular constituído pela proteína tau hiperfosforilada..... | 9 |
| Figura 3 - Avaliação multicêntrica baseada em voxel das diferenças de substância cinzenta entre indivíduos com DA e Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)..... | 10 |
| Figura 4 - Camadas da Retina | 12 |
| Figura 5 - Diminuição da absorção de 18- fluorodesoxiglicose na tomografia por emissão de pósitrons (PET) - Taxa metabólica cerebral medida para glicose (CMRgl) e ressonância magnética volumétrica (RM)..... | 16 |
| Figura 6 - Assuntos PiB típicos. A barra de escala de cores representa a taxa de retenção voxel-cerebelar cortical..... | 16 |
| Figura 7 - Fluxograma de resultados da busca nas bases de dados e seleção de artigos | 20 |
| Figura 8 - A espessura da camada de fibra nervosa da retina peripapilar é reduzida em indivíduos com DA pré-clínica | 27 |
| Figura 9 - Fotografias coloridas do fundo do olho e tomografias computadorizadas de emissão de pósitrons (PET) que demonstram a correlação clínica dos achados de imagem da retina e do cérebro..... | 28 |
| Figura 10 - Avaliação qualitativa da coroide em controles e indivíduos com Doença de Alzheimer. | 29 |
| Figura 11 - Medição do calibre vascular da retina usando o programa Singapore I Vessel Assessment (SIVA, Universidade Nacional de Cingapura, Cingapura) a partir de uma fotografia de fundo de olho..... | 32 |
| Figura 12 - Diagrama resumindo a literatura relatando a distribuição da tau na retina dos estados normal e patológico..... | 34 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 - Resultados da busca nas bases de dados e seleção de artigos..... | 19 |
| Quadro 2 - Resultados dos artigos selecionados na pesquisa sistemática..... | 21 |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 3 |
| 2 DESENVOLVIMENTO | 6 |
| 2.1 Referencial teórico | 6 |
| 2. 1. 1 A Doença de Alzheimer | 6 |
| 2. 1. 2 Epidemiologia | 6 |
| 2. 1. 3 Sintomas da DA | 7 |
| 2. 1. 4 Fisiopatologia | 8 |
| 2. 1. 5 O Olho e o Sistema Nervoso Central | 10 |
| 2. 1. 5. 1 Anatomia e fisiologia Macroscópica e Microscópica – Camadas da Retina | 11 |
| 2. 1. 5. 2 Neuropatologia do sistema visual na DA | 13 |
| 2. 1. 6 Alterações oculares | 14 |
| 2. 1. 7 Diagnóstico | 15 |
| 2. 1. 8 Tratamento | 17 |
| 2.2 Metodologia | 18 |
| 2.3 Resultados | 19 |
| 2.4 Discussão | 25 |
| 2.5 Conclusão | 36 |
| REFERÊNCIAS | 37 |
| APÊNDICE – CARTA DE ANUÊNCIA | 46 |

1 INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são uma causa comum e crescente de mortalidade e comprometimento cognitivo em todo o mundo, principalmente em idosos, e são o maior desafio global para a saúde e a assistência social no século XXI (ZIZHEN; LINLIN; XIDI, 2021).

Doença de Alzheimer (DA) é uma das formas mais comuns dentre as doenças neurodegenerativas na população, compreendendo de 60 a 80% de todos os casos, com a prevalência aumentando com a idade, alcançando cerca de 1% no grupo etário de 60 a 64 anos e 24% a 33% naqueles com idade superior a 85 anos para DA (WIRZ *et al.*, 2014; SCHAEFFER *et al.*, 2011).

A DA é principalmente caracterizada pelo declínio progressivo da função cognitiva, resultando em perda progressiva de memória que envolve uma dificuldade em aprendizagem e na evocação de informações recentemente aprendidas (VILLEMAGNE *et al.*, 2017). Além desse sintoma, ocorre declínio de outras funções como a atenção, dificuldades na fala e nas atividades motoras, depressão, alucinações e alterações nos padrões de sono, afetando o funcionamento ocupacional e social (KAR *et al.*, 2004; REITZ *et al.*, 2011).

Os sintomas da DA resultam de múltiplos fatores etiológicos, incluindo fatores ambientais, genéticos e metabólicos, dentre esses, a redução do metabolismo de glicose e utilização de energia que são observados nos estágios iniciais da doença (CHEN *et al.*, 2013). A neurodegeneração ocorre em múltiplas regiões do cérebro, predominantemente no hipocampo, córtex, amígdala, neocórtex, várias áreas subcorticais, rafe dorsal e *locus ceruleus* (BLENNOW *et al.*, 2006; LIVINGSTON *et al.*, 2017).

Histopatologicamente, a DA caracteriza-se por uma extensa perda neuronal, com presença das chamadas placas senis que são formadas pelo depósito extracelular do peptídeo β -amiloide ($A\beta$), por emaranhados neurofibrilares intracelulares (ENF) no cérebro e níveis elevados de $A\beta$ (principalmente $A\beta$ 40 e $A\beta$ 42) (SELKOE; HARDY, 2016).

Outras alterações patológicas observadas na DA incluem a deposição microvascular de amiloide (angiopatia amiloide), a degenerescência granulovacuolar, a perda de neurónios, de sinapses e de substância branca, a gliose, além dos sinais inflamatórios e das lesões oxidativas (HYMAN *et al.*, 2012).

Estas alterações neurodegenerativas, têm sido demonstradas no sistema visual dos doentes com DA e, como referido anteriormente, ocorrem precocemente mesmo antes do aparecimento de sintomas clínicos de demência (HYMAN *et al.*, 2012; KATZ; RIMMER, 1989).

Os sintomas visuais são referidos nos estádios iniciais da DA, muito antes do diagnóstico estar claramente estabelecido (SADUN *et al.*, 1987; JAVAID *et al.*, 2016). As alterações visuais descritas incluem dificuldades na leitura e em encontrar objetos na percepção de profundidade, estrutura e movimento no reconhecimento de cores e na diminuição da sensibilidade ao contraste espacial (GLOSSER *et al.*, 2002; MENDEZ *et al.*, 1996; RIZZO, 1998; KAVCIC *et al.*, 2011; WIJK *et al.*, 1999; RISACHER *et al.*, 2013).

A disfunção visual da DA foi atribuída durante muitos anos apenas às lesões no córtex visual primário e áreas corticais superiores (MORRISON *et al.*, 1991). No entanto, evidências crescentes mostram que a degenerescência pré-cortical pode desempenhar um importante papel e as anomalias visuais observadas na DA podem ser causadas por lesões que ocorrem a qualquer nível das vias óticas (SADUN *et al.*, 1990).

Por se tratar de uma extensão do sistema nervoso central, compartilhando a mesma origem embrionária que o cérebro, a retina e outros tecidos do olho vem sendo investigada na busca de possíveis biomarcadores para doenças neurológicas. Entre as alterações neurológicas das quais são investigadas está a relação com a Doença de Alzheimer.

Dessa forma, esta revisão tem como problemática: correlações semiológicas oculares podem ser utilizados como indicadores da Doença de Alzheimer?

Com o rápido crescimento da população idosa em todo o mundo, particularmente em países desenvolvidos, a prevalência de várias doenças relacionadas à idade aumentou significativamente, especialmente as doenças neurodegenerativas (ZIZHEN; LINLIN; XIDI, 2021).

De acordo com a *World Population Prospects* (2019), em 2050, 1 em cada 6 pessoas no mundo terá mais de 65 anos, contra 1 em 11 em 2019 e o envelhecimento é o principal fator de risco para a maioria das doenças neurodegenerativas (YUJUN *et al.*, 2019). O custo mundial em 2015 foi estimado em US\$ 818 bilhões, e esse número continua a aumentar com a maioria dos custos relacionados aos cuidados familiares e sociais (LIVINGSTON *et al.*, 2017).

A DA é uma das doenças que afeta principalmente essa fase do desenvolvimento, consistem em desordens neurodegenerativas sistêmicas com dados epidemiológicos preocupantes ao redor do mundo. Partindo disso, desenvolver pesquisas que busquem compreender cada vez mais a fisiopatologia dessas doenças, bem como investigar novas formas de diagnóstico são de extrema importância.

Como mencionado anteriormente, estudos tem relacionado estados iniciais da DA com sintomas visuais e lesões que ocorrem a qualquer nível das vias óticas, muito antes do seu diagnóstico (SADUN *et al.*, 1990; SADUN *et al.*, 1987; JAVAID *et al.*, 2016). Além disso, embora o córtex entorrinal e o hipocampo sejam as localizações mais comuns desta patologia no início da instalação da doença, a evidência mostra que todo o sistema visual, incluindo o olho e, em particular a retina, também é afetado precocemente (SADUN *et al.*, 1987; KATZ; RIMMER, 1989).

Diante disso, o presente trabalho tem como hipótese que as correlações semiológicas oculares podem ser utilizados como indicadores da Doença de Alzheimer, servindo, assim, como um indicador da progressão da doença.

Assim, o presente trabalho tem como objetivo geral: investigar por meio de uma revisão sistemática de literatura científica indexada nos últimos 10 anos se a progressão da Doença de Alzheimer pode ser indicada por alterações no globo ocular.

Como objetivos específicos: analisar, através da literatura recente, se alterações oculares estão presentes em pacientes com diagnóstico da Doença de Alzheimer; avaliar quais alterações oculares podem ser observadas em portadores da Doença de Alzheimer.

2 DESENVOLVIMENTO

À medida que a prevalência de doenças neurológicas aumenta drasticamente com a idade e o envelhecimento da população aumenta, as doenças neurodegenerativas podem ter um impacto cada vez maior na qualidade de vida das pessoas. O diagnóstico precoce e o acompanhamento ideal são fundamentais para um melhor manejo da doença e para retardar a progressão e a incapacidade. Evidências crescentes sugerem que o olho é como o cérebro: ambos os órgãos podem sofrer os efeitos do tempo e podem ser afetados pela neurodegeneração (MARCHESI *et al.*, 2021).

2.1 Referencial teórico

2. 1. 1 A Doença de Alzheimer

Foi descrita pela 1ª vez em 1907 pelo neurologista alemão Alois Alzheimer e, até à data, apesar de diversas conjecturas terem sido propostas, a sua patogênese permanece igualmente enigmática (WOSTYN, 1994; WOSTYN *et al.*, 2004). Múltiplos fatores, genéticos e ambientais, contribuem provavelmente em diferentes graus para o desenvolvimento da doença (WOSTYN, 2008; WOSTYN *et al.*, 2008).

2. 1. 2 Epidemiologia

A Doença de Alzheimer é a doença neurodegenerativa crónica e progressiva mais frequentemente associada à idade, que se caracteriza clinicamente pela irreversível deterioração cognitiva e da memória associada a alterações de personalidade e a distúrbios comportamental e funcional (MCKINNON, 2003; WOSTYN, 2008).

A DA é a forma mais comum de demência, em que o fator idade é tão importante, que o rápido envelhecimento da população faz com que esta doença se tenha tornado um dos principais problemas de saúde pública (RIZZI *et al.*, 2014). Trata-se, portanto, de uma doença com grande impacto social, que afeta doentes,

familiares e profissionais de saúde. Entre os idosos, é a forma mais comum de demência, compreendendo de 60 a 80% de todos os casos (WIRZ *et al.*, 2014).

Afeta aproximadamente 18 milhões de pessoas em todo o mundo (GUO *et al.*, 2010). Estima-se que em 2050 mais de 25% da população mundial será idosa, aumentando assim a prevalência global da doença (*The 2nd Alzheimer's Association International Conference on Prevention of Dementia in Washington DC*).

Com base nos dados epidemiológicos, a demência é amplamente reconhecida como um significativo problema médico, social e econômico nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (BREITNER *et al.*, 2009; ZILKENS *et al.*, 2009). O custo mundial da demência em 2015 foi estimado em US\$ 818 bilhões, e esse número continua a aumentar com o número de casos de demência, com a maioria dos custos relacionados aos cuidados familiares e sociais (LIVINGSTON *et al.*, 2017). Esse aumento da demência não é exclusivo dos países de alta renda; de fato, a maioria dos indivíduos com demência vive nos países de renda média ou baixa, onde o enfrentamento do envelhecimento da população se tornou um desafio social e econômico (FERRI; JACOB, 2017).

A ausência de tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos dos pacientes com DA está associada à Síndrome *Burnout* do cuidador, ocasionando sobrecarga, estresse, cansaço mental e depressão em quem cuida; e acarretando a institucionalização desses pacientes, a insuficiente gestão de suas comorbidades e os custos elevados dos cuidados de saúde (SCHNEIDER, *et al.*, 1999; CUIJPERS, 2005; GUTIERREZ, 2014).

2. 1. 3 Sintomas da DA

Os sintomas da DA resultam de múltiplos fatores etiológicos, incluindo fatores ambientais, genéticos e metabólicos, dentre esses, a redução do metabolismo de glicose e utilização de energia que são observados nos estágios iniciais da doença (CHEN *et al.*, 2013).

A DA é principalmente caracterizada pelo declínio progressivo da função cognitiva, resultando em perda progressiva de memória que envolve uma dificuldade em aprendizagem e na evocação de informações recentemente aprendidas (VILLEMAGNE *et al.*, 2017). Esse sintoma evolui insidiosamente e progride

lentamente ao longo do tempo. Ocorre declínio de outras funções como a atenção, dificuldades na fala e nas atividades motoras, depressão, alucinações e alterações nos padrões de sono, afetando o funcionamento ocupacional e social (MEGA, 2002; KAR *et al.*, 2004; MCKHANN *et al.*, 2002; REITZ *et al.*, 2011).

Sintomas como um declínio progressivo em funções cognitivas e emocionais, mudanças comportamentais, déficits de julgamento e fluência verbal, aumentam em frequência e gravidade com a evolução da doença, que tem um grande impacto no ambiente familiar, devido à necessidade de cuidados contínuos ao paciente (CITRON, 2002; RODRIGUEZ *et al.*, 2003; BLESA, 2004).

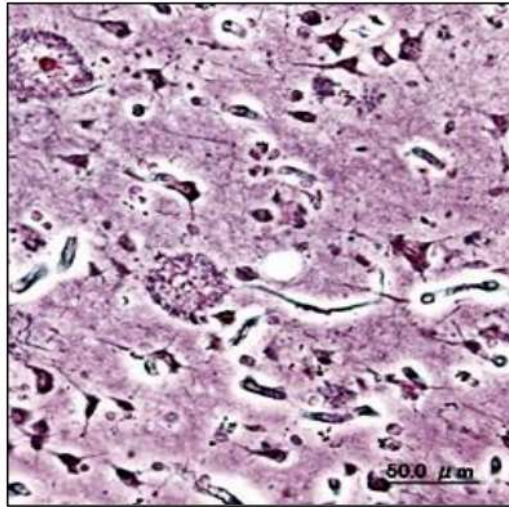
Ainda, sintomas comportamentais e psicológicos da DA incluem agitação, comportamento motor aberrante, ansiedade, depressão e alucinações. É estimado que estes sintomas acometem cerca de 90% dos pacientes com demência, os quais afetam dramaticamente a qualidade de vida de pacientes com DA e seus cuidadores (CEREJEIRA *et al.*, 2012).

2. 1. 4 Fisiopatologia

A fisiopatologia da disfunção visual na DA permanece incompletamente compreendida. As primeiras alterações patológicas do sistema nervoso central (SNC) incluem a acumulação de A β , derivados do metabolismo anômalo da proteína precursora de amiloide (PPA, do inglês Amyloid Precursor Protein) (SELKOE; HARDY, 2016). Este processo inicia-se cerca de dez anos antes do início da síndrome clínica de demência, que é caracterizada por uma constelação de sinais e sintomas que se manifesta pela perda de memória, perturbações da linguagem e alterações comportamentais, disfunção executiva e deficiência/distúrbio nas atividades da vida diária (FEENEY-BURNS *et al.*, 1990). A progressão clínica mostra grande variabilidade entre os pacientes.

O desenvolvimento das placas senis começa primeiramente nas áreas cerebrais associadas à cognição, aumentando sua distribuição para outras áreas corticais com progressão da doença (SCHACHTER; DAVIS, 2000) (Figura 1).

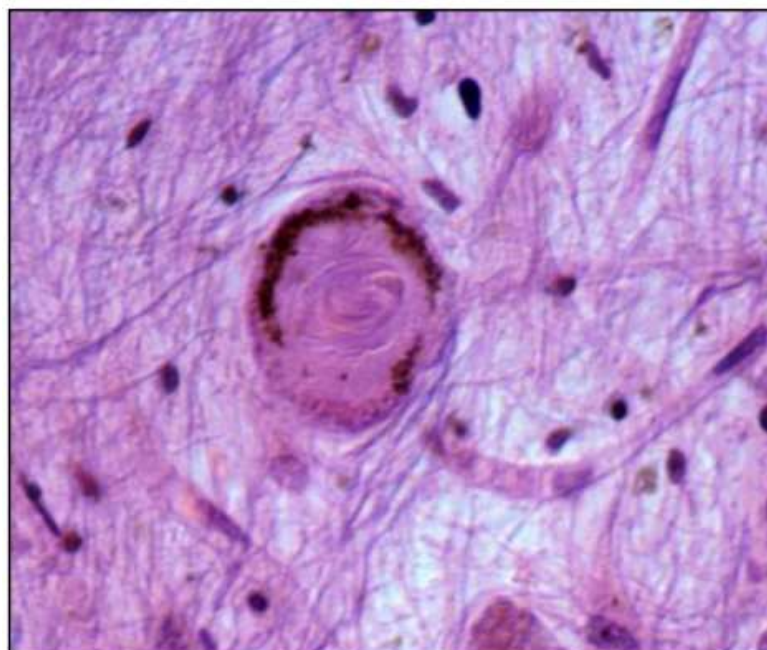
Figura 1 - Placas senis formadas por depósitos amiloides extracelulares



Fonte: (BOROBIA, 2014).

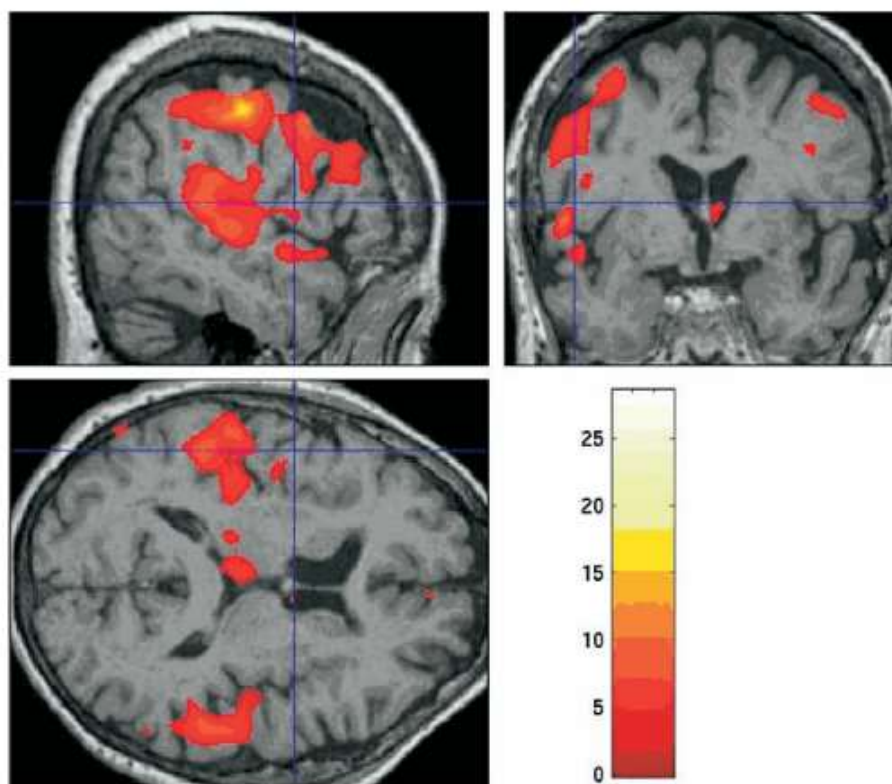
Os emaranhados neurofibrilares (ENF) são formados a partir da degeneração do citoesqueleto neuronal decorrente da hiperfosforilação e deposição anormal da proteína Tau (pTau) (Figura 2), associada aos microtúbulos, e consequente perda neuronal com diminuição da massa encefálica (Figura 3) (ALLARD *et al.*, 2012; IQBAL *et al.*, 2016; CALIGNON *et al.*, 2012).

Figura 2 - Emaranhado neurofibrilar intracelular constituído pela proteína tau hiperfosforilada



Fonte: (BOROBIA, 2014).

Figura 3 - Avaliação multicêntrica baseada em voxel das diferenças de substância cinzenta entre indivíduos com DA e Comprometimento Cognitivo Leve (CCL).



Fonte: (EWERS, *et al.*, 2006).

As áreas do cérebro indicaram diminuição do volume de substância cinzenta em DA quando comparado com CCL ($P < 0,001$).

Estudos têm demonstrado que a neurotoxicidade é exercida não pelas placas senis ou amiloides localizados extracelularmente, mas sim pelas formas oligoméricas fibrilares intracelulares do peptídeo $A\beta$, formadas no decurso da doença (GILBERT, 2013). O acúmulo intracelular dos oligômeros do peptídeo $A\beta$ resulta em falha sináptica e dano neuronal em áreas corticais do cérebro essenciais para a memória e outros domínios cognitivos (VILLEMAGNE *et al.*, 2017). Acredita-se que essas mudanças contribuam para a neurodegeneração progressiva associada à DA (SPIRES; JONES; HYMAN, 2014).

2. 1. 5 O Olho e o Sistema Nervoso Central

O olho fornece uma janela única do cérebro devido à sua conexão especial; a retina, tecido nervoso fotossensível que cobre a superfície interna do olho, é

propriamente considerada parte do cérebro (De MORAES, 2013; GUIDOBONI *et al.*, 2020; JINDAL, 2015).

A retina é a janela do encéfalo para o mundo. Toda a experiência visual é baseada na informação processada por esse circuito neural no olho. A informação eferente da retina é transportada para o encéfalo por apenas um milhão de fibras do nervo óptico, e, ainda assim, quase metade do córtex cerebral é usada para processar esses sinais. A informação visual perdida na retina – pela estrutura da retina ou por deficiência – nunca poderá ser recuperada. Como o processamento da retina estabelece limites fundamentais sobre o que pode ser visto, há um grande interesse em entender como ela funciona (KANDEL *et al.*, 2003).

Na superfície, o olho dos vertebrados parece atuar de forma semelhante a uma câmera. A pupila forma um diafragma variável, e a córnea e o cristalino proporcionam a óptica de refração que projeta uma imagem pequena do mundo exterior sobre a retina sensível à luz que reveste a parte posterior do globo ocular (KANDEL *et al.*, 2003).

2. 1. 5. 1 Anatomia e fisiologia Macroscópica e Microscópica – Camadas da Retina

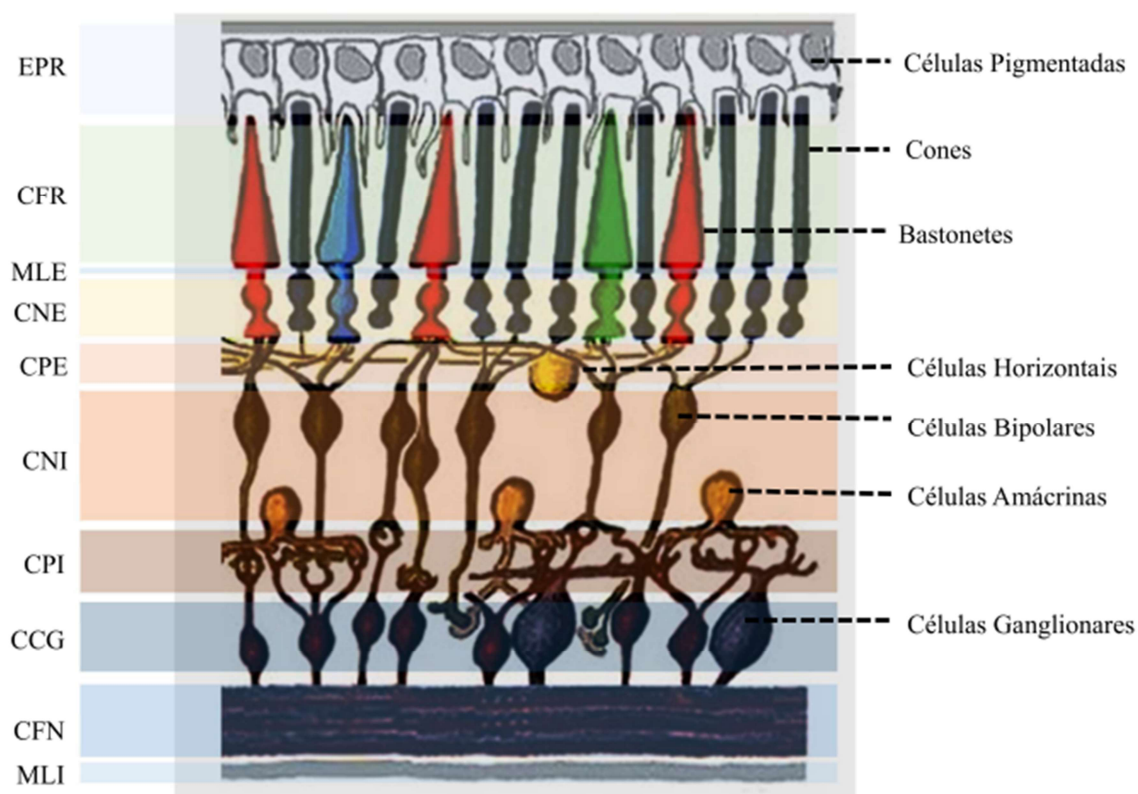
A retina é uma unidade funcional do sistema nervoso central que converte um sinal luminoso em um impulso nervoso, estando fisicamente conectada ao cérebro por meio de axônios do nervo óptico (HELMSTAEDTER *et al.*, 2013). As complexas conexões sinápticas subjacentes ao sistema visual são conhecidas há muito tempo (HELMSTAEDTER *et al.*, 2013; TAKEMURA *et al.*, 2013; MAISAK *et al.*, 2013).

Tendo por base o seu aspecto ao microscópio ótico, a retina é considerada tradicionalmente como sendo constituída por dez camadas. Da mais profunda para a mais superficial (Figura 4) (PURVES *et al.*, 2001; KANDEL *et al.*, 2003):

- a) Epitélio Pigmentado da Retina (EPR) – uma linha de células pigmentadas hexagonais;
- b) Camada Fotorreceptora (CFR) – constituída pelos cones e bastonetes;
- c) Membrana Limitante Externa (MLE) – junções intercelulares entre as células fotorreceptoras e entre os fotorreceptores e as células de Muller;
- d) Camada Nuclear Externa (CNE) – corpo dos bastonetes e cones;

- e) Camada Plexiforme Externa (CPE) – sinapses entre as células fotorreceptoras;
- f) Camada Nuclear Interna (CNI) – corpo das células bipolares, células horizontais, amácrinas e neurónios interplexiformes, células de Mueller e células ganglionares mal localizadas;
- g) Camada Plexiforme Interna (CPI) – sinapses entre os axónios das células bipolares e as dendrites das células ganglionares;
- h) Camada de Células Ganglionares (CCG) – corpos das células ganglionares;
- i) Camada de Fibras Nervosas (CFN) – axónios das células ganglionares;
- j) Membrana Limitante Interna (MLI) – separa o humor vítreo da retina;

Figura 4 - Camadas da Retina



Fonte: (Adaptado de KOLB *et al.*, 1995).

2. 1. 5. 2 Neuropatologia do sistema visual na DA

Com relação a neuropatologia do sistema visual na DA, outras alterações patológicas observadas incluem a deposição microvascular de peptídeo amiloide (angiopatia amiloide), a degenerescência granulo-vacuolar, a perda de neurónios, de sinapses e de substância branca, a gliose, além dos sinais inflamatórios e das lesões oxidativas (HYMAN *et al.*, 2012). Estas alterações têm sido observadas precocemente, mesmo antes do aparecimento de sintomas clínicos de demência (SELKOE; HARDY, 2016).

Hinton e colaboradores (1986) foram os responsáveis por fornecer as primeiras evidências histopatológicas da neuropatia ótica e degenerescência das células ganglionares da retina (CGR), com redução do seu número na retina e diminuição da espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR).

Estudos anteriores post-mortem, realizados por Blanks e colaboradores (1989, 1996) mostraram que a degenerescência da camada de CGR ocorre preferencialmente nos quadrantes superior e inferior, bem como na área central da retina, em particular a região foveal temporal. Inicialmente, foi descrita uma perda preferencial das CGR magnocelulares do nervo ótico, mas, posteriormente, também ficou demonstrada perda das CGR parvocelulares na DA. (SADUN *et al.*, 1990; LEUBA, G.; SAINI, 1995).

Desde então, estudos anatomopatológicos de olhos de doentes com DA documentaram aumento da imunorreatividade a Proteína Precursora do Peptídeo (APP) A β , depósitos de A β e pTau nas camadas mais internas da retina, no epitélio pigmentado da retina (EPR) e nos vasos retinianos, bem como redução da espessura da coroide (GUO *et al.*, 2010; DEHABADI *et al.*, 2014).

As áreas de associação visual (V2, V3) são afetadas mais precocemente do que o córtex visual primário (área V1), excetuando a variante visual precoce (MORRISON *et al.*, 1991; BRAAK; BRAAK, 1991). No córtex visual primário, a densidade de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares localizam-se predominantemente no *girus cuneal* em comparação com o *girus lingual* (ARMSTRON; SYED, 1996). Também a degeneração do corpo geniculado externo (CGE) tem sido documentada em doentes com DA (LEUBA, G.; SAINI, 1995; SCHOLTZ *et al.*, 1981).

Outras alterações neurodegenerativas foram observadas nos núcleos supraquiasmáticos (NSQ), localizados no hipotálamo anterior e envolvidos na sincronização do ritmo circadiano sono-vigília (STOPA *et al.*, 1999). Este sistema circadiano tem uma via aferente monossináptica específica, que constitui um segundo sistema retiniano detector de luz, não imagiogênico, cujo fotopigmento responsável é a melanopsina expressada nas células ganglionares tipo III (1-2% da população total das CGR) (BERSON *et al.*, 2002).

De referir que estudos recentes documentaram diminuição significativa da densidade destas células tipo III associada a uma disfunção das mesmas, com morfologia alterada e depósitos amiloides à sua volta (La MORGIA *et al.*, 2010). Entretanto, são necessários mais estudos para perceber se a degenerescência retrógrada transsináptica (DRT) dos NSQ lesados pode ou não desempenhar um papel adicional na disfunção destas CGR e a sua relação com as perturbações do sono descritas nos doentes com DA.

A lesão neurodegenerativa dos núcleos oculomotores cerebrais, nomeadamente, do colículo superior na DA pode explicar, parcialmente, os movimentos oculares descritos; já a neurodegenerescência dos núcleos pulvinares dos doentes com DA pode estar na origem da diminuição da atenção visual (ISEKI *et al.*, 1989; KULJIS, 1994).

2. 1. 6 Alterações oculares

A DA é uma patologia neurodegenerativa, conhecida como uma das principais causas de demência a nível mundial. Para além das alterações classicamente descritas no córtex cerebral e no hipocampo, provoca também alterações observáveis com a Tomografia de Coerência Óptica (TCO) na retina. Além de provocar a morte de células da CGR, a degeneração dos seus axónios e consequentes défices na visão, observamos ainda um aumento do escavado do disco ótico, tortuosidades e ectasias vasculares (GUO *et al.*, 2010).

Nos doentes com DA, encontramos uma espessura diminuída a CFNR e da espessura combinada da CFNR com a CGR, quando comparados a indivíduos saudáveis (MARZIANI *et al.*, 2013).

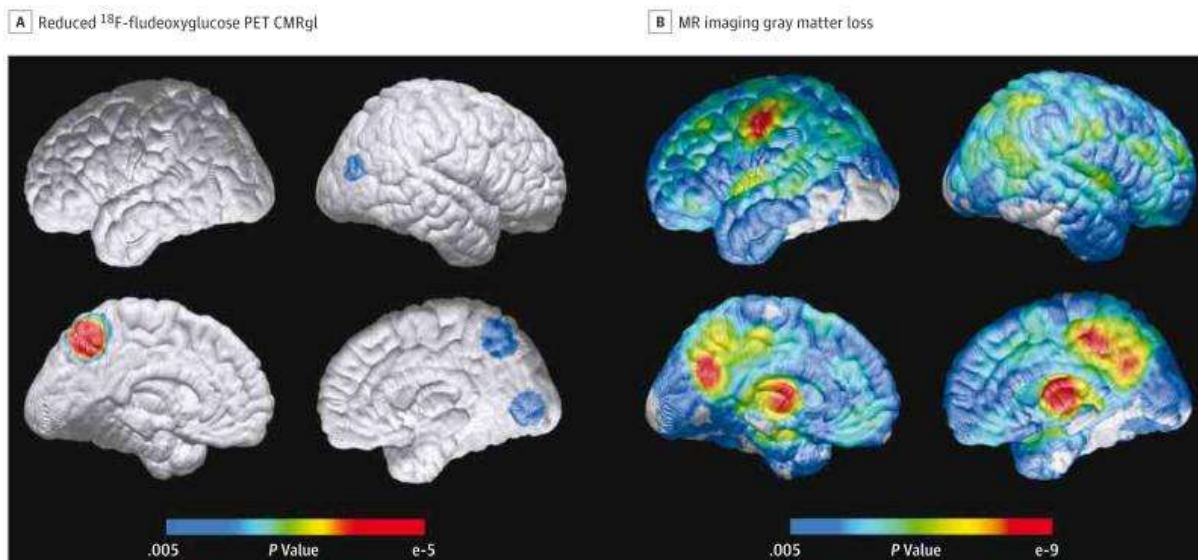
Os biomarcadores mais utilizados para diagnóstico da DA placas de A β e ENF compostos da pTau, foram identificados na retina de indivíduos com DA (KORONYO-HAMAOU *et al.*, 2011) e podem desencadear ou estar associados a uma cascata patológica (LA MORGLIA, 2016; KORONYO *et al.*, 2017). Essa cascata pode levar à degeneração da retina, adelgaçamento da camada de fibras nervosas da retina (FNR) e outras alterações estruturais e funcionais observadas na DA (LIAO *et al.*, 2018).

2. 1. 7 Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de DA é histológico, através da identificação de depósitos extracelulares de A β e de tranças neurofibrilares intracelulares contendo pTau na biópsia cerebral. No entanto, como este só pode ser realizado post-mortem, o diagnóstico presuntivo de AD é realizado através da associação de critérios clínicos, analíticos e imagiológicos (DUBOIS *et al.*, 2007).

Recentemente, pesquisas tem buscado realizar a utilização de biomarcadores para o diagnóstico da DA, os três biomarcadores principais de degeneração neuronal incluem: (1) títulos elevados de pTau totais e fosforiladas; (2) diminuição da absorção de 18- fluorodesoxiglucose na tomografia por emissão de pósitrons (TEP) no córtex temporo-parietal (Figura 5) e (3) atrofia do lobo temporal basal e lateral e córtex parietal mediano na ressonância magnética (DUBOIS *et al.*, 2013; HAMPEL *et al.*, 2008; JACK *et al.*, 2008; CHÉTELAT *et al.*, 2010).

Figura 5 - Diminuição da absorção de 18- fluorodesoxiglucose na tomografia por emissão de pósitrons (TEP) - Taxa metabólica cerebral medida para glicose (TMCMG) e ressonância magnética volumétrica (RMV)

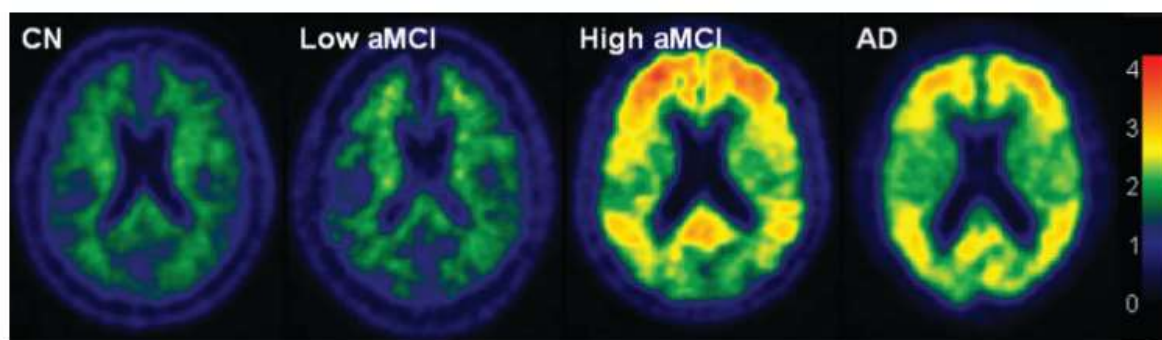


Fonte: (Adaptado de FLEISHER *et al.*, 2015).

São mostradas comparações de grupos de portadores de mutação intactos com não portadores de mesma idade. A, Reduzido 18F-fluodesoxiglucose TEP TMCMG em portadores de mutação cognitivamente inalterados vs não portadores. B, Perda de substância cinzenta por imagem de ressonância magnética em portadores de mutação cognitivamente intactos vs não portadores.

Até o momento, a maioria das comparações de imagem de diagnóstico entre ligantes de marcação de amiloide e outras modalidades de imagem têm sido entre o uso de ligante de marcação de amiloide 11C Pittsburgh Composto B (PiB) e 18F-Fluorodeoxiglucose (FDG-PET) (Figura 6) (JACK *et al.*, 2008).

Figura 6 - Assuntos PiB típicos. A barra de escala de cores representa a taxa de retenção voxel-cerebelar cortical.



Fonte: (Adaptado de JACK *et al.*, 2008).

Abreviaturas: DA = Doença de Alzheimer; aMCI = Comprometimento Cognitivo Leve amnésico; CN = Cognitivamente Normal;

2. 1. 8 Tratamento

Até o momento, não existe cura para a DA, nem é possível a reversão sustentada da sintomatologia. Existem várias drogas terapêuticas que são usadas com o intuito de impedir a progressão da doença como os inibidores da acetilcolinesterase (donepezilo, rivastigmina e galantamina) e, em casos mais severos, os antagonistas do receptor de NMDA (N-metil D-Aspartato) como a memantina (BALLARD *et al.*, 2011).

A necessidade do cumprimento de vários critérios para o diagnóstico presuntivo de DA implica o adiamento do tratamento até que as alterações a nível neuronal evoluam para défices cognitivos mais severos, onde a terapêutica vai ser menos eficaz (ASIH *et al.*, 2014).

Com o intuito de distinguir grupos no espectro da DA e maximizar os efeitos do tratamento, em 2011, a *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) propôs a introdução da divisão dos doentes em 3 grupos: DA pré-clínica (em doentes assintomáticos); Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) (doentes sintomáticos, mas em fase pré-demência); e DA (SPERLING *et al.*, 2011; ALBERT *et al.*, 2011; MCKHANN *et al.*, 2011).

Nesta fase pré-clínica da DA, conforme as alterações analíticas, imagiológicas e em exames cognitivos, os doentes podem ainda ser subdivididos em estágio 1 (amiloidose assintomática), 2 (amiloidose e neurodegeneração) e 3 (amiloidose, neurodegeneração e declínio cognitivo subtil), com a ressalva de que os estádios 1 e 2 poderão não progredir e, que o estágio 3 tem mais probabilidade de progredir para CCL (SPERLING *et al.*, 2011). Em suma, o ideal seria aproveitar a fase pré-clínica de DA para instituir a terapêutica e protelar o aparecimento dos sintomas. Com esse intuito, tem sido feita uma aposta na investigação e no desenvolvimento de testes capazes de detectar indivíduos na fase assintomática (ASIH *et al.*, 2014).

2.2 Metodologia

O presente estudo foi desenvolvido através do método de Revisão Sistemática da Literatura, de natureza quantitativa e qualitativa, tendo como finalidade reunir e sintetizar os resultados de pesquisas mais relevantes sobre correlações semiológicas oculares como indicadores da Doença de Alzheimer e correlações com a sua progressão.

As buscas das literaturas foram realizadas, no período de 4 a 6 de janeiro de 2022, através das bases de dados científicas: *PubMed*, *MEDLINE*, *Scientific Electronic Library Online* (SCieLO), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACs) e do portal de revistas científicas da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS).

Como critérios de inclusão, foram considerados materiais completos, no formato de artigo científico com publicação entre os anos de 2010 e 2021, escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, que tratam especificamente sobre a problemática do trabalho “correlações semiológicas oculares podem ser utilizadas como indicadores da Doença de Alzheimer?”

Como critérios de exclusão, foram desconsiderados materiais incompletos, fora do recorte temporal, em duplicidade, trabalhos com outras espécies, publicações que não atendem a temática e aos critérios estabelecidos na metodologia.

Como procedimentos de coleta dos dados, foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) nas línguas português, inglês e espanhol: Doença de Alzheimer, Alzheimer Disease, Enfermedad de Alzheimer; Retina, Retina, Retina; Oftalmopatias, Eye Diseases, Oftalmopatías; Olho, Eye, Ojo; Anormalidades do olho, Eye Abnormalities, Anomalías del Ojo; Biomarcadores, Biomarkers, Biomarcadores.

Foram utilizados operadores lógicos “AND”, “OR” e “AND NOT” para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações.

2.3 Resultados

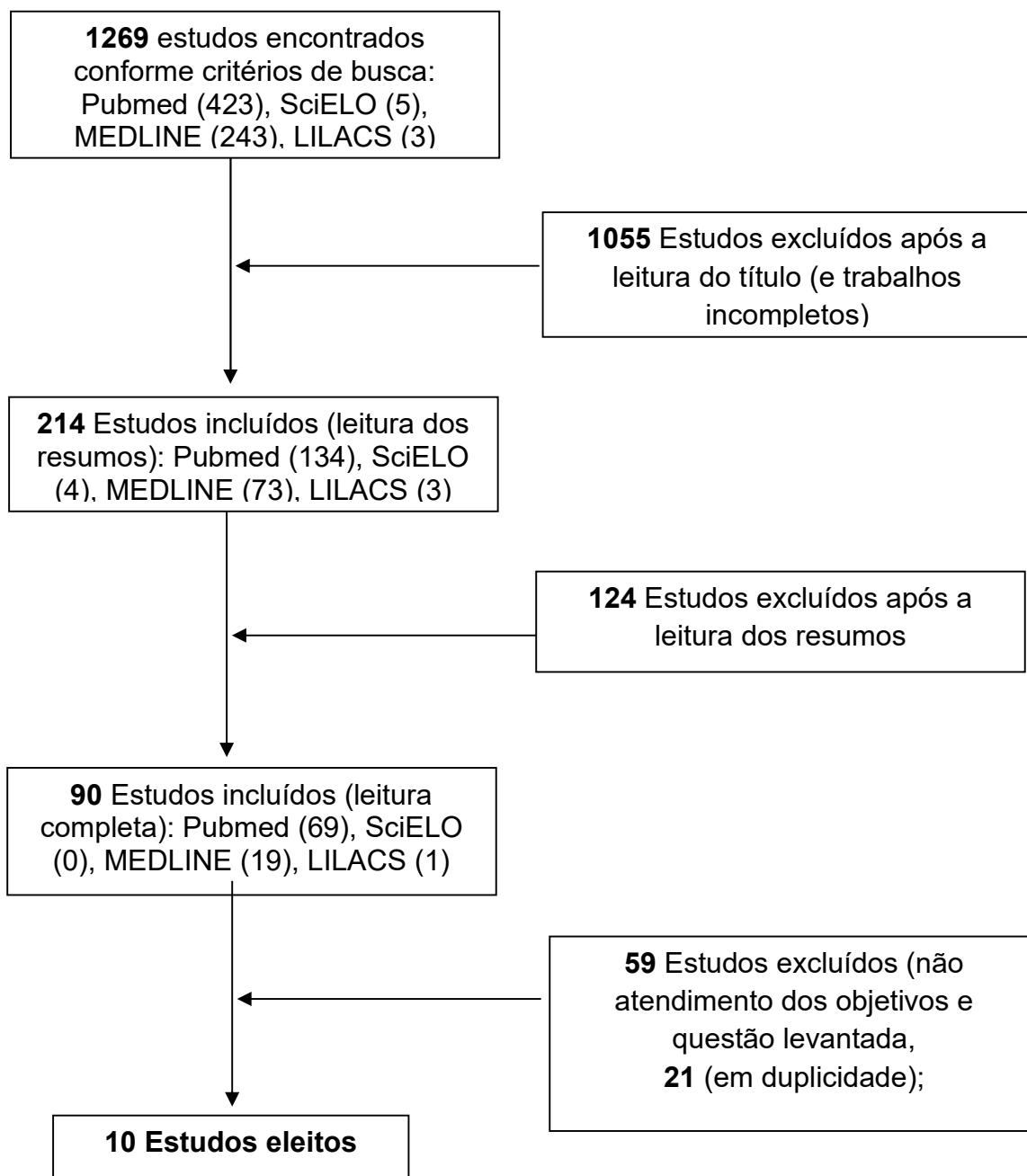
Uma melhor compreensão dos resultados pode ser tida por meio do Quadro 1-2 e Figura 7, a seguir:

Quadro 1 - Resultados da busca nas bases de dados e seleção de artigos

| Bases de Dados | Palavras chaves utilizadas | Títulos | | Resumos | | Artigos | |
|-------------------------|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | Total | Aceitos | Total | Aceitos | Total | Aceitos |
| Pubmed | (((Alzheimer Disease) AND (Retina)) AND (Eye Diseases)) AND (Eye) AND (Eye Abnormalities) AND (Biomarkers) | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | (((Alzheimer Disease) AND (Retina)) AND (Eye Diseases)) AND (Eye) AND (Eye Abnormalities) | 12 | 10 | 10 | 4 | 4 | 4 |
| | (((Alzheimer Disease) AND (Retina)) AND (Eye Diseases)) AND (Eye) | 186 | 53 | 53 | 29 | 29 | 6 |
| | ((Alzheimer Disease) AND (Retina)) AND (Eye Diseases) | 199 | 57 | 57 | 24 | 24 | 5 |
| | (Alzheimer Disease[Title/Abstract]) AND (Retina[Title/Abstract]) | 24 | 12 | 12 | 11 | 11 | 7 |
| SCieLO | (ab:(Alzheimer Disease)) AND (ab:(Retina)) | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | (ab:(Alzheimer Disease)) AND (ab:(Biomarkers)) | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| MEDLINE | (Doença de Alzheimer) AND (Retina) | 236 | 69 | 69 | 15 | 15 | 5 |
| | (Alzheimer Disease) AND (Retina) AND (Eye Diseases) AND (Eye) AND (Eye Abnormalities) | 7 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 |
| LILACS | (Doença de Alzheimer) AND (Retina) | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| Total de artigos | | 1269 | 214 | 214 | 90 | 90 | 31 |

Fonte: (dados da pesquisa, elaborado pelo autor, 2022).

Figura 7 - Fluxograma de resultados da busca nas bases de dados e seleção de artigos



Fonte: (dados da pesquisa, elaborado pelo autor, 2022).

Quadro 2 - Resultados dos artigos selecionados na pesquisa sistemática

| Autores/Ano | Título | Objetivo | Resultados relevantes |
|-------------------------------|--|---|---|
| WILLIAMS <i>et al.</i> , 2015 | Retinal microvascular network attenuation in Alzheimer's disease. | Avaliar os parâmetros microvasculares da retina em um estudo de caso-controle de pacientes com DA e controles cognitivamente normais. | Os pacientes com DA têm uma rede microvascular retinal mais esparsa e a variação microvascular da retina pode representar eventos fisiopatológicos semelhantes na microvasculatura cerebral de pacientes com DA |
| SHAH <i>et al.</i> , 2017 | Beta-amyloid sequelae in the eye: a critical review on its diagnostic significance and clinical relevance in Alzheimer's disease | Investigar a presença de A β em olhos envelhecidos e a importância de sua deposição em relação à patologia da DA. | A integração de biomarcadores oculares podem prever corretamente a carga de A β no cérebro, funcionando como um papel importante como marcador substituto não invasivo, embora econômico, no processo diagnóstico da DA |
| ASANAD <i>et al.</i> , 2020 | Retinal nerve fiber layer thickness predicts CSF amyloid/tau before cognitive decline. | Testar se a espessura da camada de fibras nervosas da retina, que está normalmente reduzida na DA, pode prever se indivíduos cognitivamente saudáveis têm um líquido cefalorraquidiano (LCR) normal ou patológico A β 42 e razão proteína tau | Os dados retiniais predizem quais indivíduos têm biomarcadores de patologia da DA no LCR antes que os déficits cognitivos sejam detectáveis com 87% de sensibilidade. |

Quadro 2 - Resultados dos artigos selecionados na pesquisa sistemática
(Continuação)

| | | | |
|------------------------------|--|--|--|
| SHODA <i>et al.</i> , 2018 | Relationship of Area of Soft Drusen in Retina with Cerebral Amyloid- β Accumulation and Blood Amyloid- β Level in the Elderly. | Examinar a relação entre a área de drusas moles na área macular e acúmulo cerebral de beta amiloide ou nível de beta amiloide plasmático em idosos sem demência. | Entre os idosos sem demência, a área das drusas moles era maior naqueles com acúmulo cerebral mais extenso de beta amiloide. A área das drusas moles pode ser um biomarcador do acúmulo cerebral de beta amiloide. |
| CHAN <i>et al.</i> , 2021 | Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain | Mostrar que as vias neurodegenerativas que contribuem para a neurodegeneração transsináptica na DA e outras tauopatias também podem ser semelhantes às da neurodegeneração glaucomatosa | Evidências crescentes de estudos em humanos e animais mostraram que o glaucoma compartilha algumas vias neurodegenerativas comuns com a doença de Alzheimer (DA) e outras tauopatias, como encefalopatia traumática crônica (CTE) e demência frontotemporal. |
| SZEGEDI <i>et al.</i> , 2020 | Anatomical and functional changes in the retina in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment | Há evidências de que o comprometimento cognitivo leve (CCL) ou doença de Alzheimer (DA) é acompanhado por alterações na retina. Este estudo foi realizado para investigar alterações estruturais e funcionais em pacientes com doença neurodegenerativa sistêmica. | A espessura global da camada de fibras nervosas da retina (RNFLT) foi menor em pacientes em comparação com controles saudáveis. O mesmo foi encontrado em relação ao fluxo sanguíneo arterial da retina |

Quadro 2 - Resultados dos artigos selecionados na pesquisa sistemática
(Continuação)

| | | | |
|-----------------------------|---|--|---|
| GARZÓN <i>et al.</i> , 2018 | Características cognitivas y oculares en enfermedad de Alzheimer Cognitive | Descrever as características cognitivas e oculares da doença de Alzheimer. | As manifestações oculares começam com alterações estruturais na retina pela redução da espessura das células ganglionares das camadas de fibras nervosas, na microvasculatura retiniana, pela tortuosidade em artérias e veias frequentemente associadas a doenças vasculares e envelhecimento, e por conter corpos de inclusão com beta proteína amilóide A β , onde se observam dursas e acúmulos de placas senis. Os principais achados no nervo óptico mostram neuropatia e esta se manifesta como atrofia do disco óptico, aumento da escavação patológica, afinamento da borda neuroretiniana e da camada de fibras nervosas. |
| JAVAID <i>et al.</i> , 2016 | Visual and ocular manifestations of Alzheimer's disease and their use as biomarkers for diagnosis and progression | Explora as evidências em torno das alterações oculares na DA e os biomarcadores considerados atualmente em desenvolvimento para diagnóstico precoce. | Alterações na acuidade visual, sensibilidade ao contraste, visão de cores, campo visual, percepção de movimento e estereopsia. Níveis de luminância perceptual são reduzidos. |

Quadro 2 - Resultados dos artigos selecionados na pesquisa sistemática
(Conclusão)

| | | | |
|-----------------------------|--|---|--|
| CHEUNG <i>et al.</i> , 2014 | Retinal microvasculature in Alzheimer's disease | Resumir os achados atuais sobre alterações vasculares retinianas, como sinais de retinopatia e alterações em novos parâmetros da rede vascular retiniana e calibre vascular retiniano com demência, disfunção cognitiva e doença cerebral de pequenos vasos | Alterações vasculares retinianas, medidas facilmente e objetivamente pela imagem vascular da retina, são marcadores de alterações concomitantes na microvasculatura cerebral |
| HO <i>et al.</i> , 2012 | Review: Tauopathy in the retina and optic nerve: Does it shadow pathological changes in the brain? | Como a retina e o nervo óptico são partes do sistema nervoso central, é levantada a hipótese de que a tauopatia também desempenha um papel em várias doenças oculares | Alterações patológicas semelhantes da proteína tau podem ser encontradas na doença de Alzheimer, demência do lobo frontotemporal e glaucoma. |

Fonte: (dados da pesquisa, elaborado pelo autor, 2022).

2.4 Discussão

Acredita-se que A β na retina também causa alterações microvasculares semelhantes às observadas na microvasculatura cerebral em DA (WILLIAMS *et al.*, 2015; SHAH *et al.*, 2017). No estudo realizado por Williams e colaboradores (2015), foi avaliado os parâmetros microvasculares da retina em um estudo de caso-controle de 213 pacientes com DA e 294 controles cognitivamente normais. As imagens retiniais foram analisadas computacionalmente e os parâmetros retiniais quantitativos (calibre, dimensão fractal, tortuosidade e bifurcação) medidos. Modelos de regressão foram usados para calcular razões de chances (RC) e intervalos de confiança (CI) para AD com ajuste para fatores de confusão. Os pacientes com DA mostraram uma rede microvascular retinal mais esparsa e a variação microvascular da retina pode representar eventos fisiopatológicos semelhantes na microvasculatura cerebral de pacientes com DA. Em conclusão, a identificação de alterações retiniais em pacientes com DA pode auxiliar na compreensão dessa condição. Estudos futuros com pacientes pré-clínicos com DA podem oferecer uma promessa potencial para a identificação precoce de DA para aqueles com risco aumentado de doença antes que surjam dificuldades cognitivas significativas.

No estudo de Shah e colaboradores (2017), é feita uma investigação da presença de A β em olhos envelhecidos e a importância de sua deposição em relação à patologia da DA. Mostrando que a integração de biomarcadores oculares que podem prever corretamente a carga de A β no cérebro teria um papel importante como marcador substituto não invasivo, embora econômico, no processo diagnóstico da DA.

Em um estudo recente demonstrou em tecido retinal de comprometimento cognitivo leve (CCL) e pacientes com DA o acúmulo de A β 40 e A β 42 nos vasos sanguíneos, especialmente capilares, e que isso estava associado à perda precoce e progressiva do receptor beta do fator de crescimento derivado das plaquetas vasculares da retina e pericitos, que são componentes-chave das barreiras sangue-retina e sangue-cérebro (SHI *et al.*, 2020).

Enquanto o dano cerebral ocorre principalmente na forma de doenças cognitivas, como Alzheimer ou Parkinson, a neurodegeneração pode se apresentar na forma de glaucoma nos olhos. A retina e o nervo óptico são uma extensão embriológica do tecido cerebral, e a retina oferece uma oportunidade única para

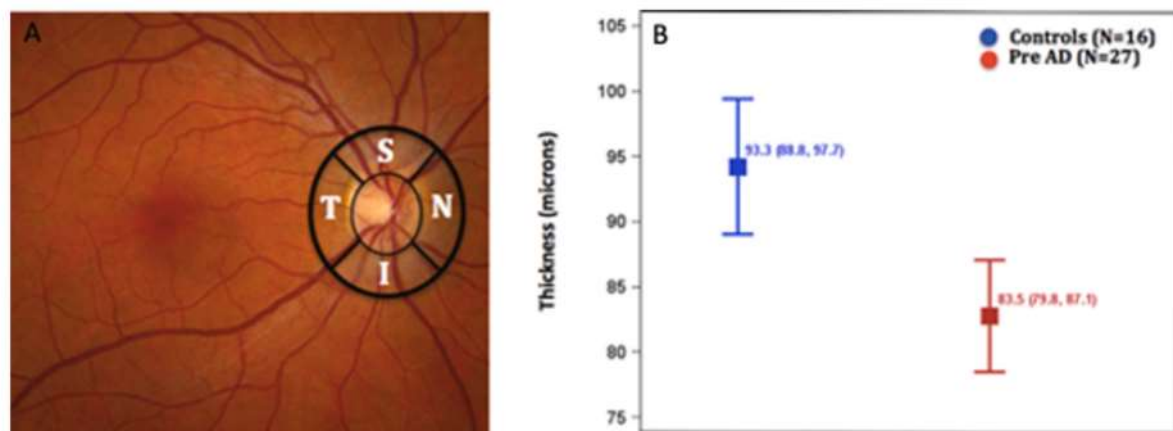
avaliar as alterações causadas por doenças neurológicas, apresentando uma composição celular semelhante à do tecido cerebral. Por meio da tomografia de coerência óptica (TCO), tecnologia de alta resolução, é possível detectar alterações nas condições clínicas (MARCHESI *et al.*, 2021).

Portanto, uma medida de alterações na espessura da camada intrarretiniana é um sinal confiável ligado à perda axonal ou neuroinflamação relacionada a patologias neurodegenerativas. Os primeiros sinais de danos na retina estão presentes nas doenças de Parkinson e Alzheimer, bem como na esclerose múltipla (CHAN *et al.*, 2021).

O glaucoma, grupo de doenças caracterizado pela degeneração progressiva do nervo óptico que resulta em cegueira irreversível, pode ser considerado uma doença neurodegenerativa tanto do olho quanto do cérebro (DOURLEN *et al.*, 2019). Há evidências crescentes de que o beta-amilóide é um fator envolvido no desenvolvimento da apoptose das células ganglionares no glaucoma; estudos pré-clínicos demonstram que as células ganglionares da retina, submetidas a um aumento crônico da pressão intraocular, apresentam processamento anormal de uma proteína precursora de beta-amilóide, sugerindo uma correlação entre DA e glaucoma (CHAN *et al.*, 2021).

Dessa forma, estudos também tem demonstrado que as alterações retiniais subclínicas acompanham o CCL e podem ser úteis na detecção da progressão da doença em estudos longitudinais. Um estudo prospectivo foi relatado em 27 participantes cognitivamente saudáveis com razões A β 42/tau do líquido cefalorraquidiano patológicas consistentes com a presença da patologia de DA, e 16 controles cognitivamente saudáveis com razões A β 42/tau normais. A média da camada de fibra nervosa retinal não foi apenas significativamente mais fina em participantes assintomáticos DA de início tardio em relação aos controles, mas também demonstrou alta sensibilidade (87%), mas especificidade modesta (56%) na classificação de indivíduos cognitivamente saudáveis com elevadas razões A β 42 / Tau no fluido cerebro espinal (ASANAD *et al.*, 2020) (Figura 8).

Figura 8 - A espessura da camada de fibra nervosa da retina peripapilar é reduzida em indivíduos com DA pré-clínica



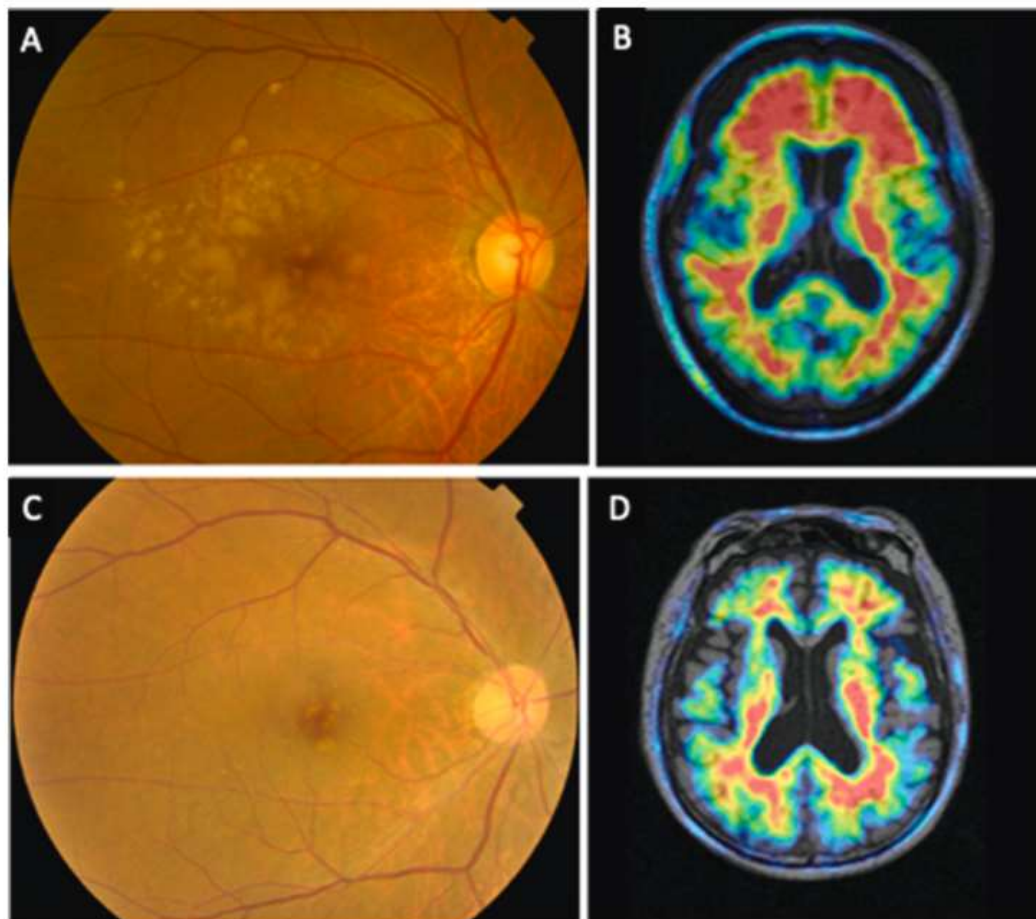
(Fonte: adaptado de ASANAD *et al.*, 2020).

(A) A espessura da camada de fibras nervosas da retina (temporal, superior, nasal, inferior) foi medida usando TCO (Tomografia de coerência óptica) nas regiões destacadas em preto. (B) Representa a média dos quadrados mínimos (IC 95%) da espessura total da camada de fibra nervosa da retina ajustada para o lado e a região entre controles cognitivamente saudáveis (azul) e participantes cognitivamente saudáveis com níveis patológicos de A β 42 / Tau no LCR (vermelho).

A β também é conhecido por estar presente em alterações patológicas e não patológicas relacionadas à idade chamadas drusas (ANDERSON *et al.*, 2004; ISAS *et al.*, 2010). Drusas geralmente ocorrem no espaço sub-retiniano com a maior prevalência no pólo posterior e mostram algum acúmulo fisiológico relacionado à idade (HOH KAM *et al.*, 2010). A associação patológica mais comum de drusas é a degeneração macular relacionada à idade, mas vários estudos examinaram o papel potencial do acúmulo de A β em drusas e DA de início tardio (OHNO-MATSUI, 2011).

Ao contrário dos depósitos intra-retinianos de A β , as drusas são facilmente detectáveis no exame clínico e com uma variedade de métodos auxiliares de diagnóstico por imagem. Curiosamente, a área da drusa macular se correlaciona de forma independente com o acúmulo de A β cerebral conforme medido pelo florbetapir TEP em idosos sem demência (Figura 9) (SHODA *et al.*, 2018).

Figura 9 - Fotografias coloridas do fundo do olho e tomografias computadorizadas de emissão de pósitrons (TEP) que demonstram a correlação clínica dos achados de imagem da retina e do cérebro.



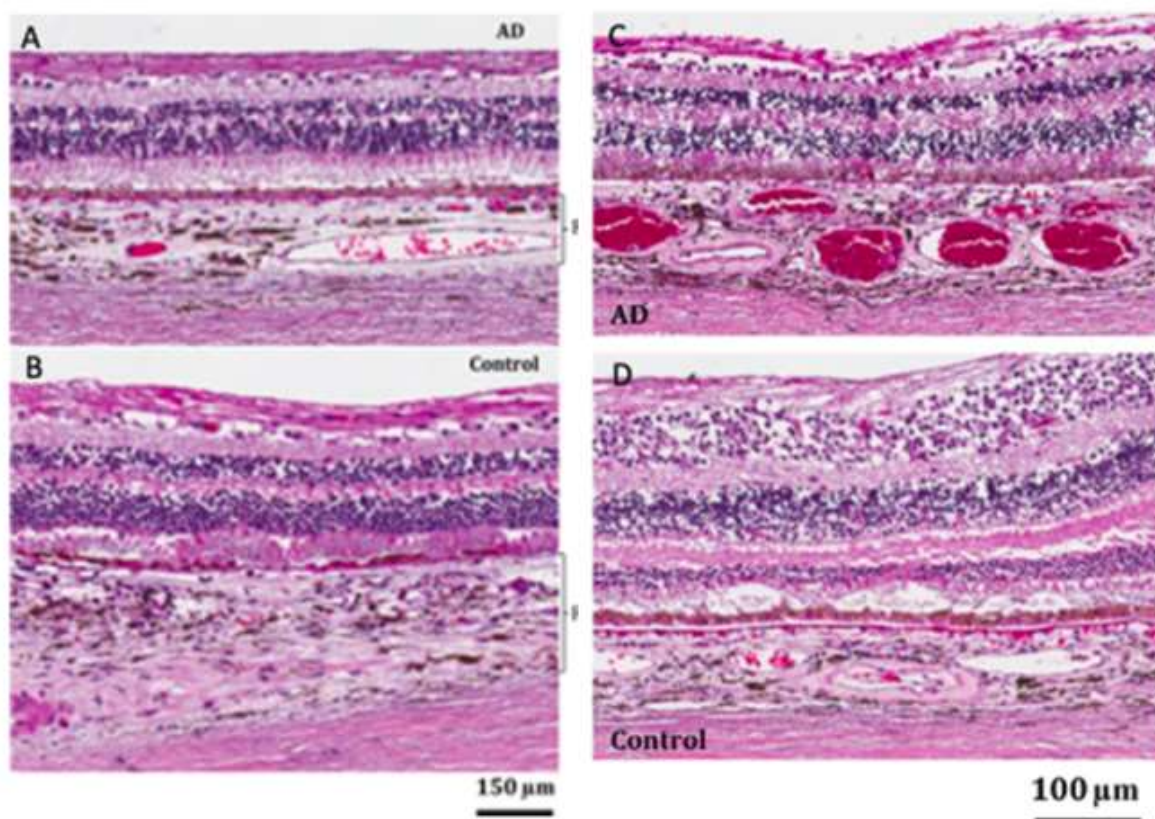
(Fonte: adaptado de SHODA *et al.*, 2018).

Em (A, B) sujeito de 74 anos sem demência e (C, D) sujeito de 69 anos sem demência. (A) A fotografia colorida do fundo do olho da mácula demonstra numerosas drusas (área 7,35 mm²) e (B) F-AV45 (florbetapir) TEP produz valores de absorção padrão positivos (VAPP) de 1,15 (valores maiores ou iguais a 1,10 são considerados positivos). (C, D) Imagens semelhantes para uma mulher de 69 anos sem demência. (C) Este sujeito tinha drusas mínimas nas imagens do fundo e (D) razão VAPP similarmente negativa de 1,04. Os valores de VAPP indicam a proporção entre o acúmulo de A-beta cortical e cerebelar

Asanad e colaboradores (2019) em um estudo histopatológico recente da espessura e vascularização da coróide em 8 olhos DA tardia grave, e 11 olhos pós-morte de controle demonstrou afinamento global da coróide nas hemirretinas superiores. Curiosamente, a análise regional da coróide macular central demonstrou espessamento significativo na DA tardia definido pelo biomarcador do LCR, que se

correlacionou fortemente com o número de vasos estromais (ASANAD *et al.*, 2019a,b) (Figura 10). A quantificação da vasculatura coroidal usando TCO e angiotomografia de coerência óptica (ATCO) é muito menos desenvolvida e mais subjetiva do que a quantificação da circulação retiniana (FERRARA *et al.*, 2016) e há uma quantidade significativa de trabalho a ser feito na avaliação das alterações coroidais na DA tardia. Especificamente, a análise das alterações coroidais na TCO é confundida pelas bordas e anatomia ainda mais obscuras da coroide e coriocapilar (em comparação com os limites retinianos menos obscuros) (Figura 10).

Figura 10 - Avaliação qualitativa da coroide em controles e indivíduos com Doença de Alzheimer.



(Fonte: adaptado de ASANAD *et al.*, 2019).

A microscopia de luz representativa revelou afinamento coroidal superonasal qualitativo (A) em pacientes com DA em relação aos controles (B). A microscopia de luz representativa revelou espessamento coróide macular superotemporal qualitativo (C) com vascularização aumentada em pacientes com DA em relação aos controles (D). Todas as colorações são hematoxilina e eosina. Abreviatura: DA, doença de Alzheimer.

Existem evidências de que o comprometimento cognitivo leve (CCL) ou Doença de Alzheimer (DA) é acompanhado por alterações na retina. Um estudo de

Szegedi e colaboradores (2020) foi realizado para investigar essas alterações estruturais e funcionais em pacientes com doença neurodegenerativa sistêmica. Nesse estudo, foram incluídos um total de 90 indivíduos, dos quais 47 eram pacientes com diagnóstico de DA (n = 23) ou CCL (n = 24) e 43 eram controles saudáveis da mesma idade, sendo testada a hipótese de que o fluxo sanguíneo ocular e a autorregulação metabólica estão alterados em pacientes com DA e CCL. Em conclusão, este estudo mostra que o fluxo sanguíneo da retina é reduzido em pacientes com DA e CCL. Juntamente com os achados de redução da diferença arteriovenosa de oxigênio, isso indica claramente redução do metabolismo retiniano nesses pacientes em comparação com indivíduos saudáveis. Não foi observada diferença no acoplamento neurovascular. Estudos longitudinais são necessários para avaliar se as medições do fluxo sanguíneo ocular podem servir como um potencial biomarcador para identificar pacientes de alto risco (SZEGEDI *et al.*, 2020).

Um estudo de revisão realizado por Garzón e colaboradores (2018) teve como objetivo descrever as características cognitivas e oculares da doença de Alzheimer. Nesse estudo, foi observado alterações estruturais no cérebro e na retina por redução da espessura das células ganglionares, camadas de fibras nervosas e por conter corpos de inclusão com proteína beta amiloide ($A\beta$) e também demonstraram que o diagnóstico de alterações funcionais devido ao acúmulo de $A\beta$ é pode ser utilizado como um marcador precoce de DA.

Nos pacientes com DA, a acuidade visual e a sensibilidade ao contraste são baixas, pois em maior prevalência apresentam catarata, conseqüentemente, os níveis de luminância afetam e não reconhecem as imagens, apresentam maior risco de quedas e fraturas. Uma redução na velocidade de leitura também foi observada, principalmente em sensibilidades de contraste mais baixas e é mais evidente com palavras irregulares no texto (GARZÓN *et al.*, 2018).

As manifestações oculares começam com alterações estruturais na retina pela redução da espessura das células ganglionares das camadas de fibras nervosas, na microvasculatura retiniana, pela tortuosidade em artérias e veias frequentemente associadas a doenças vasculares e envelhecimento, e por conter corpos de inclusão com beta proteína amiloide $A\beta$, onde se observam dursas e acúmulos de placas senis (GARZÓN *et al.*, 2018).

Em alguns estudos o estado da visão de cores nesses pacientes certamente não é especificado, mas Javaid e colaboradores (2016) descrevem a afetação

dependendo do olho afetado, correlacionando-a com alterações visuais de as cores azul-amarelo (retina) e vermelho-verde (nervo óptico), também menciona que em estudos anteriores foram indicadas deficiências no eixo Tritan (cor azul deficiência) que está associado ao realizar o exame do mini estado mental (MEEM). Além disso, Javaid e colaboradores (2016) encontraram alterações na acuidade visual, sensibilidade ao contraste, visão de cores, campo visual, percepção de movimento e estereopsia. Déficits relacionados às vias de processamento ventral e dorsal também foram descritos, causando deficiências no reconhecimento facial e de objetos, bem como no processamento de padrões de cores e formas (PAVISIC *et al.*, 2017).

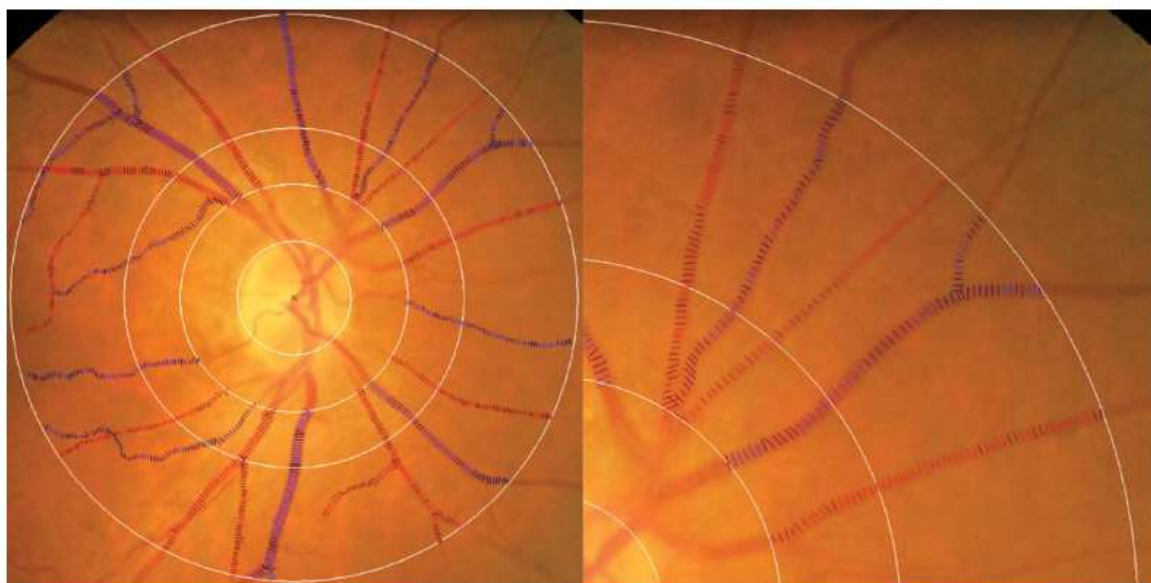
Embora a doença cerebral de pequenos vasos tenha sido implicada no desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA), a microcirculação cerebral é difícil de visualizar diretamente in vivo (BLENNOW *et al.*, 2006). Como a retina e o cérebro compartilham origem embriológica semelhante, características anatômicas e propriedades fisiológicas com os pequenos vasos cerebrais, os vasos retinianos oferecem uma “janela” única e de fácil acesso para estudar os correlatos e consequências das doenças dos pequenos vasos cerebrais in vivo (THIES *et al.*, 2013). A microvasculatura da retina agora pode ser visualizada, quantificada e monitorada de forma não invasiva usando tecnologia de imagem da retina de última geração, além disso, estudos recentes de base clínica e populacional demonstraram uma ligação entre alterações vasculares da retina e demência, em particular DA, e doença cerebral de pequenos vasos (BLENNOW *et al.*, 2006; THIES *et al.*, 2013).

Na pesquisa realizada por Cheung e colaboradores (2014), é resumido os achados atuais sobre alterações vasculares retinianas, como sinais de retinopatia e alterações em novos parâmetros da rede vascular retiniana e calibre vascular retiniano com demência, disfunção cognitiva e doença cerebral de pequenos vasos, e discutir possíveis pesquisas futuras para avaliar ainda mais se a imagem vascular da retina pode ajudar a elucidar os mecanismos vasculares que contribuem para o desenvolvimento da DA e fornecer valor adicional na previsão de quem pode estar em risco de desenvolver DA.

Nesse estudo, foi demonstrado que as alterações vasculares retinianas, medidas facilmente e objetivamente pela imagem vascular da retina (Figura 11), são marcadores de alterações concomitantes na microvasculatura cerebral (CHEUNG *et al.*, 2014). Os achados atuais sobre alterações vasculares retinianas na DA,

marcadores de doença de pequenos vasos cerebrais e disfunção cognitiva oferecem pistas sobre os processos fisiopatológicos específicos que ocorrem nas microcirculações cerebrais, que podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento e progressão da DA (CHEUNG *et al.*, 2014). Mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos fisiopatológicos subjacentes exatos e também para avaliar se as alterações vasculares retinianas podem atuar como uma medida substituta acessível, prática e não invasiva para monitorar a doença e facilitar a intervenção precoce na DA e, finalmente, para a prevenção. de DA e demência

Figura 11 - Medição do calibre vascular da retina usando o programa Singapore I Vessel Assessment (SIVA, Universidade Nacional de Cingapura, Cingapura) a partir de uma fotografia de fundo de olho.



Fonte: (CHEUNG *et al.*, 2014).

As arteríolas estão em vermelho e as vênulas em azul.

Neurodegeneração é um termo coletivo para a perda progressiva da estrutura, função ou mesmo morte dos neurônios. A patogênese da neurodegeneração envolve o processamento aberrante, o dobramento incorreto e a subsequente agregação de proteínas normais que são então depositadas intra e extracelularmente. No nível molecular, envolve mecanismos como plasticidade neuronal defeituosa por meio de respostas regenerativas aberrantes, níveis

reduzidos de neurotrofinas e aumento da vulnerabilidade neuronal ao estresse. Foram encontrados pelo menos três tipos de proteínas agregadas anormalmente. Estes incluem peptídeos β -amilóides ($A\beta$) nas placas neuríticas da doença de Alzheimer (DA), a fibrilação da proteína tau para formar emaranhados neurofibrilares na DA e corpos de Pick na demência frontotemporal (DFT) e alfa-sinucleína na doença de Lewy corpos da Doença de Parkinson (DP) e na doença dos corpos de Lewy (SPIRES-JONE *et al.*, 2009).

A retina faz parte do sistema nervoso central (SNC), com vários tipos de células compreendendo fotorreceptores, células bipolares, células horizontais, células amácrinas e células ganglionares da retina (CGR). Os axônios das CGRs que formam a última parada do relé se unem para formar o nervo óptico, o quiasma óptico e o trato óptico, que finalmente formam sinapses no núcleo geniculado lateral do tálamo. Portanto, a retina e o nervo óptico podem ser afetados por processos degenerativos semelhantes durante a neurodegeneração (SPIRES-JONE *et al.*, 2009; CHEUNG *et al.*, 2014).

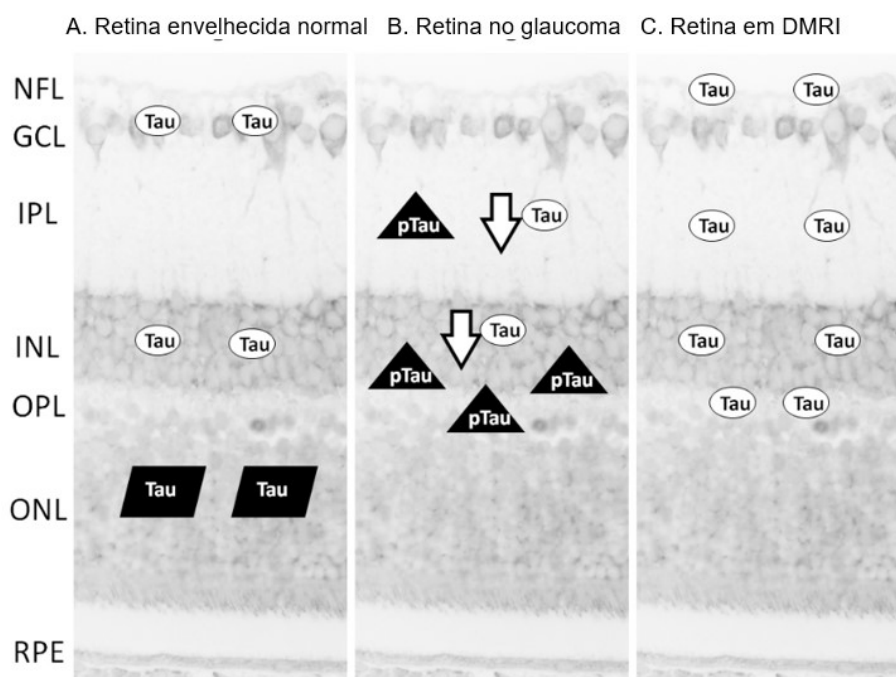
A versatilidade da proteína tau está em suas funções no sistema nervoso central, incluindo andaimes proteicos e sinalização intracelular. A tauopatia tem sido uma das neuropatologias mais estudadas dentre as doenças neurodegenerativas (HO *et al.*, 2012). Como a retina e o nervo óptico são partes do sistema nervoso central, levantamos a hipótese de que a tauopatia também desempenha um papel em várias doenças oculares. No entanto, pouco se sabe sobre a tauopatia na retina e no nervo óptico. Aqui, resumimos os achados de estudos histopatológicos em modelos animais e espécimes humanos com doenças neurodegenerativas distintas. Alterações patológicas semelhantes da proteína tau podem ser encontradas na doença de Alzheimer, demência do lobo frontotemporal e glaucoma. Tendo em vista os importantes papéis da tauopatia no cérebro, espera-se que esta revisão possa estimular pesquisas sobre doenças oculares da retina e nervo óptico (HO *et al.*, 2012).

Em um estudo baseado na análise imuno-histoquímica de 19 olhos nucleados de pacientes com idades entre 49 e 87 anos, a imunorreatividade difusa da tau foi encontrada na camada nuclear interna em todos os pacientes, enquanto foi encontrada em sete casos em CGRs (LEGER *et al.*, 2011).

O estudo estabeleceu uma correlação positiva entre a idade e o número de CGR tau-positivos (LEGER *et al.*, 2011). Além disso, a tau agregada foi encontrada

no citoplasma das células fotorreceptoras em nove pacientes com mais de 63 anos (LEGER *et al.*, 2011). Embora outro estudo não tenha mostrado variação da intensidade de coloração com a idade ou estado da doença entre pacientes com degeneração macular relacionada à idade (DMRI) e retinite pigmentosa, ele confirmou que a imunorreatividade da tau pode ser detectada na camada nuclear interna, camada plexiforme interna, camada plexiforme externa e camada de fibras nervosas (LÖFFLER *et al.*, 1995). A Figura 12 resume a distribuição de tau na retina envelhecida. A redução da espessura macular também foi relatada na DA, e o volume total da mácula foi inversamente correlacionado com a gravidade da doença (ISERI *et al.*, 2006).

Figura 12 - Diagrama resumindo a literatura relatando a distribuição da tau na retina dos estados normal e patológico.



Fonte: (Adaptado de HO *et al.*, 2012).

O fundo é uma seção transversal mostrando a estrutura em camadas da retina humana. Ovais rotulados como Tau representam a expressão de tau total. Paralelogramas rotulados como Tau representam agregados de tau. Os triângulos marcados com pTau representam a expressão de tau fosforilada anormal. A: A distribuição da tau na retina normal envelhecida é ilustrada. B: A distribuição da tau na retina glaucomatosa é ilustrada. C: A distribuição da tau na retina na degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é ilustrada. Abreviaturas: camada de fibras nervosas (CFN) – (NFL em inglês), camada de células ganglionares (CCG) - (GCL em inglês), camada plexiforme interna (CPI) - (IPL em inglês), camada nuclear interna (CNI) - (INL em inglês), camada plexiforme externa (CPE) - (OPL em inglês), camada de fibras nervosas (CFN) - (ONL em inglês), camada de células da retina pigmentada (RPE).

(OPL em inglês), camada nuclear externa (CNE) - (ONL - em inglês), epitélio pigmentar da retina (EPR) - (RPE em inglês).

Esses achados apoiam a hipótese de que o glaucoma compartilha caminhos com outras doenças neurodegenerativas. Isso é consistente com relatórios anteriores que mostram uma aumento da incidência de glaucoma primário de ângulo aberto entre os pacientes com DA, com a maioria dos pacientes diagnosticados com a forma de tensão normal (YANG *et al.*, 2010).

Drusas foram encontrados em DMRI com um conteúdo heterogêneo. Embora não haja evidência direta mostrando que a tau é um dos componentes das drusas, tauopatia e drusas foram encontradas na retina envelhecida (FETT *et al.*, 2012).

2.5 Conclusão

Estudos tem evidenciado estados iniciais da DA com sintomas visuais e lesões que ocorrem a qualquer nível das vias óticas, muito antes do seu diagnóstico, como alterações na acuidade visual, na sensibilidade ao contraste, na visão de cores, no campo visual, na percepção de movimento e estereopsia e em níveis de luminância perceptual, que se apresentam reduzidos.

A análise dos trabalhos incluídos nesta revisão sistemática revelou que pacientes com DA apresentam uma rede microvascular retinal mais esparsa e a variação microvascular da retina, que está relacionado ao menor fluxo sanguíneo arterial da retina nesses indivíduos. Somando-se a isso, pacientes com DA apresentaram uma menor espessura global da camada de fibras nervosas da retina, atrofia do disco óptico, bem como redução da espessura das células ganglionares, tortuosidade em artérias e veias, em comparação com controles saudáveis.

Além disso essas alterações vasculares retinianas, juntamente com a formação de drusas com peptídeo A β e placas senis, podem representar eventos fisiopatológicos semelhantes na microvasculatura cerebral de pacientes com DA, podendo ser utilizadas como marcadores de alterações concomitantes na microvasculatura cerebral, funcionando como biomarcadores oculares e podendo prever a carga de A β no cérebro, funcionando como um papel importante como marcador substituto não invasivo no processo diagnóstico da DA.

Por fim, a presente revisão sistemática da literatura demonstra que as correlações semiológicas oculares podem ser utilizados como indicadores da DA, servindo como um indicador da progressão da doença.

REFERÊNCIAS

- ALBERT, M. S.; DEKOSKY, S. T.; DICKSON, D, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia**, 7:270-9, 2011.
- ALLARD, S.; LEON, W. C.; PAKAVATHKUMAR, P.; BRUNO, M. A.; RIBEIRO-DA-SILVA, A.; CUELLO, A. C. "Impact of the NGF maturation and degradation pathway on the cortical cholinergic system phenotype." **J. Neurosci.** v. 32, p. 2002-2012, 2012.
- ANDERSON, D. H.; TALAGA, K. C.; RIVEST, A. J.; BARRON, E.; HAGEMAN, G. S.; JOHNSON, L. V. Characterization of beta amyloid assemblies in drusen: the deposits associated with aging and age-related macular degeneration. **Exp. Eye Res.** 78 (2), 243–256, 2004.
- ARMSTRONG, R. A.; SYED, A. B. Alzheimer's disease and the eye. **Ophthalmic Physiol Opt.** 1996;16(SUPPL. 1). doi:10.1016/0275-5408(95)00134-4.
- ASANAD *et al.*, Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring, 11, 775–783, 2019. doi.org/10.1016/j.dadm.2019.09.005.
- ASANAD, S.; FANTINI, M.; SULTAN, W.; NASSISI, M.; FELIX, C. M.; WU, J. *et al.* Retinal nerve fiber layer thickness predicts CSF amyloid/tau before cognitive decline. **PLoS ONE**, 15(5): e0232785, 2020.
- ASIH, P. R.; CHATTERJEE, P.; VERDILE, G.; GUPTA, V. B.; TRENGOVE, R. D.; MARTINS, R. N. Clearing the amyloid in Alzheimer's: progress towards earlier diagnosis and effective treatments - an update for clinicians. **Neurodegener Dis Manag** 4:363-78, 2014.
- BALLARD, C.; GAUTHIER, S.; CORBETT, A.; BRAYNE, C.; AARSLAND, D.; JONES, E. Alzheimer's disease. **The Lancet**, 377:1019-31, 2011.
- BERSON, D. M.; DUNN, F. A.; TAKAO, M. Phototransduction By Retinal Ganglion Cells **That Set The Circadian Clock**. *Science* (80). 295(5557):1070-1073, 2002. doi:10.1126/science.1067262
- BLANKS, J. C.; HINTON, D. R.; SADUN, A. A.; MILLER, C. A. Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. **Brain Res.** 501(2):364-372, 1989. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993%2889%2990653-7.
- BLANKS, J. C.; TORIGOE, Y.; HINTON, D. R.; BLANKS, R. H. I. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. **Neurobiol Aging.** 17(3):377-384, 1996. doi:10.1016/0197-4580(96)00010-3.
- BLENNOW, K.; de LEON M. J.; ZETTERBERG, H. Alzheimer's disease. **Lancet**, 368, 387-403, 2006.

BLESA, R. Noncognitive symptoms and long-term treatment expectations for Alzheimer disease. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 18 Suppl 1, p. S9-16, Apr-Jun, 2004. ISSN 0893- 0341 (Print) 0893-0341.

BOROBIA, J. P. Correlación del grosor de las capas de la retina con la gravedad en la enfermedad de Alzheimer. Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza 2014.

BRAAK, H.; BRAAK, E. Acta H â€TM pathologica Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. **Acta Neuropathol**. 1991;82:239-259. doi:10.1007/BF00308809.

BREITNER, J. C. et al. Risk of dementia and AD with prior exposure to NSAIDs in an elderly community-based cohort. **Neurology**, v. 72, n. 22, p. 1899-905, Jun 2 2009. ISSN 0028-3878

CALIGNON, A.; POLYDORO, M.; SUAREZ-CALVET, M.; WILLIAM, C.; ADAMOWICZ, D. H.; KOPEIKINA, K. J.; PITSTICK, R.; SAHARA, N.; ASHE, K. H.; CARLSON, G. A.; SPIRES-JONES, T. L .; HYMAN, B. T . Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease. **Neuron**, 73, pp. 685-697, 2012.

CEREJEIRA, J.; LAGARTO, L.; MUKAETOVA-LADINSKA, E. B. Behavioral and psychological symptoms of dementia. **Front Neurol**, v. 3, p. 73, 2012. ISSN 1664-2295

CHAN, J. W.; CHAN, N.; SADUN, A. A. Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain. **Eye and brain**, 13, 21–28, 2021. <https://doi.org/10.2147/EB.S293765>

CHEN, Y. et al. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). **Mol Neurobiol**, v. 47, n. 2, p. 711-25, Apr 2013. ISSN 0893-7648

CHÉTELAT, G.; VILLEMAGNE, V. L.; BOURGEAT, P, et al. Relationship between atrophy and beta- amyloid deposition in Alzheimer disease. **Ann Neurol**. 2010;67(3):317-324. doi:10.1002/ana.21955.

CHEUNG, C. Y. L.; ONG, Y. T.; IKRAM, M. K.; CHEN, C.; WONG, T. Y. Retinal microvasculature in Alzheimer's disease. **J. Alzheimer's Dis**. 42, S339–S352, 2014.

CITRON, M. Alzheimer's disease: treatments in discovery and development. **Nat Neurosci**, v. 5 Suppl, p. 1055-7, Nov 2002. ISSN 1097-6256 (Print) 1097-6256.

CUIJPERS, P. Depressive disorders in caregivers of dementia patients: a systematic review. **Aging Ment Health**; 9(4):325-330, 2005.

De MORAES, C. G. Anatomy of the Visual Pathways. **J. Glaucoma**, 22, S2–S7, 2013.

DEHABADI, M. H.; DAVIS, B. M.; WONG, T. K.; CORDEIRO, M. F. Retinal manifestations of Alzheimer's disease. **Neurodegener Dis Manag**. 4(3):241-252, 2014. doi:10.2217/nmt.14.19.

DOURLEN, P.; KILINC, D.; MALMANCHE, N.; CHAPUIS, J.; LAMBERT, J. C. The new genetic landscape of Alzheimer's disease: from amyloid cascade to genetically driven synaptic failure hypothesis? **Acta Neuropathol.** 138(2):221–236, 2019. doi:10.1007/s00401-019-02004-03.

DUBOIS, B.; EPELBAUM, S.; SANTOS, A, et al. Alzheimer disease: From biomarkers to diagnosis. In: **Revue Neurologique.** Vol 169, 744-751, 2013. doi:10.1016/j.neurol.2013.07.016.

DUBOIS, B.; FELDMAN, H. H.; JACOVA C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. **The Lancet Neurology.** 6:734-46, 2007.

EWERS, M.; TEIPEL, S. J.; DIETRICH, O.; SCHÖNBERG, S. O.; JESSEN, F.; HEUN, R, et al. Multicenter assessment of reliability of cranial MRI. **Neurobiol Aging,** 27:1051–9, 2006.

FEENEY-BURNS, L.; BURNS, R. P.; GAO, C. L. Age-related macular changes in humans over 90 years old. **Am J Ophthalmol.** 109 (3): 265-278, 1990.

FERRARA, D.; WAHEED, N. K.; DUKER, J. S. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. **Prog. Retin. Eye Res.** 52, 130–155, 2016.

FERRI, C. P.; JACOB, K. S. Dementia in low-income and middle-income countries: Different realities mandate tailored solutions. **PLoS medicine,** 14, 2017.

FETT, A. L.; HERMANN, M. M.; MUETHER, P. S.; KIRCHHOF, B.; FAUSER, S. Immunohistochemical localization of complement regulatory proteins in the human retina. **Histol Histopathol,** 27:357-64, 2012. [PMID: 22237713]

FLEISHER, ADAM S. et al. "Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: a cross-sectional study." **JAMA neurology,** vol. 72,3, 316-24, 2015. doi:10.1001/jamaneurol.2014.3314

GARZÓN, P. S. J.; CAMACHO, M. M.; TAPIERO, L. J. A.; REINA, K. D. Características cognitivas y oculares en enfermedad de Alzheimer. **Nova,** 101–114, 2018.

GILBERT, B. J. The role of amyloid β in the pathogenesis of Alzheimer's disease. **J Clin Pathol,** 66:362–366, 2013.

GLOSSER, G.; BAKER, K. M, DE VRIES, J. J.; ALAVI, A.; GROSSMAN, M.; CLARK, C. M. Disturbed visual processing contributes to impaired reading in Alzheimer's disease. **Neuropsychologia.** v. 40, n. 7, p. 902-909, 2002. doi:10.1016/S0028-3932(01)00165-8.

GUIDOBONI, G.; SACCO, R.; SZOPOS, M.; SALA, L.; VERTICCHIO VERCELLIN, A.C.; SIESKY, B.; HARRIS, A. Neurodegenerative Disorders of the Eye and of the Brain: A Perspective on Their Fluid-Dynamical Connections and the Potential of Mechanism-Driven Modeling. **Front. Neurosci.** 14, 566428, 2020.

GUO, L.; DUGGAN, J.; CORDEIRO, M. F. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. **Curr Alzheimer Res.** 7(1):3-14, 2010.
doi:10.2174/156720510790274491

GUTIERREZ, B. A. O., SILVA, H. S. DA, GUIMARÃES, C., & CAMPINO, A. C. Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir custos? **Ciência & Saúde Coletiva**, 19(11), 4479–4486, 2014. <https://doi.org/10.1590/1413-812320141911.03562013>

HAMPEL, H.; BÜRGER, K.; TEIPEL, S. J.; BOKDE, A. L. W.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement.** 2008;4(1):38-48.
doi:10.1016/j.jalz.2007.08.006.

HELMSTAEDTER, M.; BRIGGMAN, K. L.; TURAGA, S. C.; JAIN, V.; SEUNG, H. S.; DENK, W. Connectomic Reconstruction of the Inner Plexiform Layer in the Mouse Retina. **Nature**, 500, 168–174, 2013.

HINTON, D. R.; SADUN, A. A.; BLANKS, J. C.; MILLER, C. A. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. **N Engl J Med.** 315(8):485-487, 1986.
doi:10.1056/NEJM198608213150804.

HO, W. L. *et al.* Review: Tauopathy in the retina and optic nerve: Does it shadow pathological changes in the brain? **Mol. Vis.** 18, 2700–2710, 2012.

HOH KAM, J.; LENASSI, E.; JEFFERY, G. Viewing ageing eyes: diverse sites of amyloid Beta accumulation in the ageing mouse retina and the up-regulation of macrophages. **PloS One** 5 (10), 2010.

HYMAN, B. T.; PHELPS, C. H.; BEACH, T. G., et al. National Institute on Aging – Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. **Alzheimer's Dement.** v. 8, n. 1, p. 1-13, 2012.
doi:10.1016/j.jalz.2011.10.007.

IQBAL, K.; LIU, F.; GONG, C. X. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. **Nature reviews Neurology**, 12, pp. 15-27, 2016.

ISAS, J. M.; LUIBL, V.; JOHNSON, L.V.; KAYED, R., WETZEL, R.; GLABE, C.G.; LANGEN, R.; CHEN, J. Soluble and mature amyloid fibrils in drusen deposits. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 51 (3), 1304–1310, 2010.

ISEKI, E.; MATSUSHITA, M.; KOSAKA, K.; KONDO, H.; ISHII, T.; AMANO, N. Distribution and morphology of brain stem plaques in Alzheimer's disease. **Acta Neuropathol.** 78(2):131-136, 1989.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2546358.

ISERI, P. K.; ALTINAS, O.; TOKAY, T.; YUKSEL, N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. **J Neuroophthalmol**, 26:18-24, 2006. [PMID: 16518161].

JACK, C. R. *et al.* 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. **Brain**, 131, 665–680, 2008.

JACK, C. R.; LOWE, V. J.; SENJEM, M. L, *et al.* 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. **Brain**. 2008;131(3):665-680. doi:10.1093/brain/awm336.

JAVAID, F. Z.; BRENTON, J.; GUO, L.; CORDEIRO, M. F.; MACK, H.; GREENLEE, M. H. W. Visual and Ocular Manifestations of Alzheimer's Disease and Their Use as Biomarkers for Diagnosis and Progression, **Front Neurol**, 2016. doi:10.3389/fneur.2016.00055.

JINDAL, V. Interconnection Between Brain and Retinal Neurodegenerations. **Mol. Neurobiol.** 51, 885–892, 2015.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H; JESSEL, T. M. Princípios da neurociência. Pereira ACG, tradutor. 4th ed. São Paulo: Manole; p. 1412., 2003.

KAR, S.; SLOWIKOWSKI, S. P.; WESTAWAY, D.; MOUNT, H. T. Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. **J Psychiatry Neurosci.** v. 29, p. 427-41, 2004.

KATZ, B.; RIMMER, S. Ophthalmologic manifestations of Alzheimer's disease. **Surv Ophthalmol.** v. 34, n. 1, p. 31-43, 1989. doi:10.1016/0039-6257(89)90127-6.

KAVCIC, V.; VAUGHN, W.; DUFFY, C. J. Distinct visual motion processing impairments in aging and Alzheimer's disease. **Vision Res.** v. 51, n.3, p. 386-395, 2011. doi:10.1016/j.visres.2010.12.004.

KOLB, H. Simple Anatomy of the Retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. **Webvision: The Organization of the Retina and Visual System.** Salt Lake City (UT),1995.

KORONYO, Y.; BIGGS, D.; BARRON, E, *et al.* Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. **JCI Insight.** 2(16): e 93621, 2017.

KORONYO-HAMAOU, M.; KORONYO, Y.; LJUBIMOV, A. V, *et al.* Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. **Neuroimage**, 54:S204-S217, 2011.

KULJIS, R. O. Lesions in the pulvinar in patients with Alzheimer's disease. **J Neuropathol Exp Neurol.** 53(2):202-211, 1994.

LA MORGIA, C.; ROSS-CISNEROS, F N.; KORONYO, Y, *et al.* Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease. **AnnNeurol**, 79 (1):90-109, 2016.

La MORGIA, C.; ROSS-CISNEROS, F. N.; HANNIBAL, J.; MONTAGNA, P.; SADUN, A. A.; CARELLI, V. Melanopsin-expressing retinal ganglion cells: Implications for human diseases. **Vision Res.**;51(2):296-302, 2011. doi:10.1016/j.visres.2010.07.023.

LEGER, F.; FERNAGUT, P. O.; CANRON, M. H.; LEONI, S.; VITAL, C.; TISON, F.; BEZARD, E.; VITAL, A. Protein aggregation in the aging retina. **J Neuropathol Exp Neurol**; 70:63-8, 2011. [PMID: 21157377].

LEUBA, G.; SAINI, K. Pathology of subcortical visual centres in relation to cortical degeneration in Alzheimer's disease. **Neuropathol Appl Neurobiol**. 21(5):410-422, 1995. doi:10.1111/j.1365-2990.1995.tb01078.x.

LIAO, H.; ZHU, Z.; PENG, Y. Potential utility of retinal imaging for Alzheimer's disease: a review. **Front Aging Neurosci**.10:188, 2018.

LIVINGSTON, G.; SOMMERLAD, A.; ORGETA, V.; COSTAFREDA, S. G.; HUNTLEY, J.; AMES, D.; BALLARD, C.; BANERJEE, S.; BURNS, A.; COHEN-MANSFIELD, J.; COOPER, C.; FOX, N.; GITLIN, L. N.; HOWARD, R.; KALES, H. C.; LARSON, E. B.; RITCHIE, K.; ROCKWOOD, K.; SAMPSON, E. L.; SAMUS, Q.; SCHNEIDER, L. S.; SELBAEK, G.; TERI, L.; MUKADAM, N. Dementia prevention, intervention, and care. **The Lancet** (London, England), 390, pp. 2673-2734, 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)

LÖFFLER, K. U.; EDWARD, D. P.; TSO, M. O. Immunoreactivity against tau, amyloid precursor protein, and beta-amyloid in the human retina. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 36:24-31, 1995. [PMID: 7822152]

MAISAK, M. S.; HAAG, J.; AMMER, G.; SERBE, E.; MEIER, M.; LEONHARDT, A.; SCHILLING, T.; BAHL, A.; RUBIN, G. M.; NERN, A.; *et al.* A Directional Tuning Map of Drosophila Elementary Motion Detectors. **Nature**, 500, 212–216, 2013.

MARCHESI, N., FAHMIDEH, F., BOSCHI, F., PASCALE, A. BARBIERI, A. Ocular Neurodegenerative Diseases : Interconnection between. **Cells**, 10, 2394, 2021.

MARZIANI, E.; POMATI, S.; RAMOLFO, P.; CIGADA, M.; GIANI, A, MARIANI, C, *et al.* Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. **Investigative ophthalmology & visual science**. 54: 5953-8, 2013.

MCKHANN, G. M.; KNOPMAN, D. S.; CHERTKOW, H, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia**, 7:263-9, 2011.

MCKHANN, G.M.; KNOPMAN, D.S.; CHERTKOW, H.; HYMAN, B.T.; JACK, C.R.; KAWAS, C.H.; KLUNK, W.E.; KOROSHETZ, W.J.; MANLY, J.J.; MAYEUX, R.; MOHS, R.C.; MORRIS, J.C.; ROSSOR, M.N.; SCHELTENS, P.; CARRILLO, M.C.; THIES, B.; WEINTRAUB, S.; MEGA, M. S. Differential diagnosis of dementia: clinical examination and laboratory assessment. **Clin. Cornerstone**, v. 4, p. 53-65, 2002

MCKINNON, S. J. Glaucoma: ocular Alzheimer's disease? **Front Biosci.**; 8:s1140–s1156, 2003.

MEGA, M. S. Differential diagnosis of dementia: clinical examination and laboratory assessment. **Clin. Cornerstone**, v. 4, p. 53-65, 2002.

- MENDEZ, M. F.; CHERRIER, M. M.; MEADOWS, R. S. Depth perception in Alzheimer's disease. **Percept Mot Ski**. v. 83, n. 3, p. 987-995, 1996.
- MORRISON, J. H.; HOF, P. R.; BOURAS, C. An anatomic substrate for visual disconnection in Alzheimer's disease. **Ann N Y Acad Sci**. v. 640, p. 36-43, 1991.
- OHNO-MATSUI, K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease. **Prog. Retin. Eye Res**. 30 (4), 217–238, 2011.
- PAVISIC, I. M.; FIRTH, N. C.; PARSONS, S.; REGO, D. M.; SHAKESPEARE, T. J.; YONG, K. X. X, *et al*. Eyetracking metrics in young onset Alzheimer's disease: A Window into cognitive visual functions. **Front Neurol**, 8(AUG):1–16, 2017.
- PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; KATZ, L. C.; LAMANTIA, A. S.; MCNAMARA, J. O.; WILLIAMS, S. M.; EDITORS. **Neurociências**. 2nd ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.
- REITZ, C.; BRAYNE, C.; MAYEUX, R. Epidemiology of Alzheimer disease. **Nat Rev Neurol**, v. 7, n. 3, p. 137-52, Mar 2011. ISSN 1759-4758.
- RISACHER, S. L.; WUDUNN, D.; PEPIN, S. M.; *et al*. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. **Neurobiol Aging**. v. 34, n. 4, p. 1133-1144, 2013. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.007.
- RIZZI, L.; ROSSET, I.; RORIZ-CRUZ, M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. **Biomed Res Int**. 2014;2014. doi:10.1155/2014/908915
- RIZZO, M. Perception of movement and shape in Alzheimer's disease. **Brain**. v.121, n. 12, p. 2259-2270, 1998. doi:10.1093/brain/121.12.2259.
- RODRIGUEZ, G. *et al*. Psychological and social aspects in management of Alzheimer's patients: an inquiry among caregivers. **Neurol Sci**, v. 24, n. 5, p. 329-35, Dec 2003. ISSN 1590-1874 (Print) 1590-1874.
- SADUN, A. A.; BASSI, C. J. Optic nerve damage in Alzheimer's disease. **Ophthalmology**. v. 97, n. 1, p. 9-17, 1990. doi:10.1016/S0161-6420(90)32621-0
- SADUN, A. A.; BORCHERT, M.; DE VITA, E.; HINTON, D. R.; BASSI, C. J. Assessment of visual impairment in patients with Alzheimer's disease. **Am J Ophthalmol**. v. 104, n. 2, p. 113-120, 1987.
- SCHACHTER, A. S.; DAVIS, K. L. Alzheimer's disease. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 2, n. 2, p. 91-100, Jun 2000.
- SCHAEFFER, E.L; FIGUEIRÓ, M.; GATTAZ, W.F. Insights into Alzheimer disease pathogenesis from studies in transgenic animal models. **CLINICS**. v. 66, n. 1, p. 45-54, 2011.
- SCHNEIDER, J.; MURRAY, J.; BANERJEE, S.; MANN, A. EURO CARE: a cross-national study of co-resident spouse carers for people with Alzheimer's disease: I-

Factors associated with carer burden. *Int. J Geriatr Psychiatry*; 14(8):651-661, 1999.

SCHOLTZ CL, SWETTENHAM K, BROWN A, MANN DMA. A HISTOQUANTITATIVE STUDY OF THE STRIATE CORTEX AND LATERAL GENICULATE BODY IN NORMAL, BLIND AND DEMENTED SUBJECTS. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1981;7(2):103-114. doi:10.1111/j.1365-2990.1981.tb00080.x

SELKOE, D. J.; HARDY, J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*. v. 8, p. 595-608, 2016. doi:10.15252/emmm.201606210

SHAH, T. M.; GUPTA, S M.; CHATTERJEE, P.; CAMPBELL, M.; MARTINS, R. N. Beta-amyloid sequelae in the eye: a critical review on its diagnostic significance and clinical relevance in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 22(3):353-363, 2017.

SHI, H.; KORONYO, Y.; RENTSENDORJ, A, *et al*. Identification of early pericyte loss and vascular amyloidosis in Alzheimer's disease retina. *Acta Neuropathol*. 139(5):813-836, 2020.

SHODA, C.; KITAGAWA, Y.; SHIMADA, H.; YUZAWA, M.; TATENO, A.; OKUBO, Y. Relationship of Area of Soft Drusen in Retina with Cerebral Amyloid- β Accumulation and Blood Amyloid- β Level in the Elderly. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(1), 239–245, 2018. doi:10.3233/jad-170956

SPERLING, R. A.; AISEN, P. S.; BECKETT, L. A, *et al*. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7:280- 92. 18, 2011.

SPIRES-JONES , T. L.; HYMAN, B. T. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in alzheimer's disease. *NEURON*, 82, PP. 756-77, 2014.

SPIRES-JONES, T. L.; STOOHOFF, W. H.; DE CALIGNON, A.; JONES, P. B.; HYMAN, B. T. Tau pathophysiology in neurodegeneration: a tangled issue. *Trends Neurosci* 32:150-9, 2009. [PMID: 19162340]

STOPA, E. G.; VOLICER, L.; KUO-LEBLANC, V, *et al*. Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 58(1):29- 39, 1999. doi:10.1097/00005072-199901000-00004.

SZEGEDI, S. *et al*. Anatomical and functional changes in the retina in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Acta Ophthalmol*, 98, e914–e921, 2020.

TAKEMURA, S.; BHARIOKE, A.; LU, Z.; NERN, A.; VITALADEVUNI, S.; RIVLIN, P. K.; KATZ, W. T.; OLBRIS, D. J.; PLAZA, S. M.; WINSTON, P.; *et al*. A Visual Motion Detection Circuit Suggested by Drosophila Connectomics. *Nature*, 500, 175–181, 2013.

The 2nd Alzheimer's Association International Conference on Prevention of Dementia in Washington DC. Newest Estimate of Worldwide Prevalence of Alzheimer's Disease = 26.6 Million, 2006.

THIES, W.; BLEILER, L. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 9, 208-245, 2013.

VILLEMAGNE, V. L. et al. Abeta-amyloid and Tau Imaging in Dementia. **Semin Nucl Med.** v. 47, n. 1, p. 75-88, Jan 2017.

WIJK, H.; BERG, S.; SIVIK, L.; STEEN, B. Colour discrimination, colour naming and colour preferences among individuals with Alzheimer's disease. **Int J Geriatr Psychiatry.** v. 14, n. 12, p. 1000-1005, 1999. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199912)14:12<10

WILLIAMS, M. A.; MCGOWAN, A. J.; CARDWELL, C. R.; et al. Retinal microvascular network attenuation in Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement (Amst).**1(2):229-235, 2015.

WIRZ, K.T.; KEITEL, S.; SWAAB, D.F.; VERHAAGEN, J.; BOSSERS, K. Early molecular changes in Alzheimer disease: can we catch the disease in its presymptomatic phase? **J Alzheimer's Dis.** v. 38 n. 4, p. 719–740, 2014.

WOSTYN, P. Can chronic increased intracranial pressure or exposure to repetitive intermittent intracranial pressure elevations raise your risk for Alzheimer's disease? **Med Hypotheses;** 62:925–30, 2004.

WOSTYN, P. Intracranial pressure and Alzheimer's disease: a hypothesis. **Med Hypotheses;** 43:219–22, 1994.

WOSTYN, P.; AUDENAERT, K.; De DEYN, P. Alzheimer's disease: Cerebral glaucoma? **Medical Hypotheses,** 74 973–977, 2010.

WOSTYN, P.; AUDENAERT, K.; De DEYN, P. P. Alzheimer's disease-related changes in diseases characterized by elevation of intracranial or intraocular pressure. **Clin Neurol Neurosurg ;**110(2):101-9, 2008.

YANG, Y.; YU, M.; ZHU, J.; CHEN, X.; LIU, X. Role of cerebrospinal fluid in glaucoma: Pressure and beyond. **Med Hypotheses,** 74:31-4, 2010. [PMID: 19819083].

YUJUN, H.; XIULI, D.; MANSI, B.; YONG, W.; STEEN, G. H. et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. **Nat Rev Neurol.** v. 10, p. 565-581, 2019.

ZILKENS, R. R. et al. Clinical epidemiology and in-patient hospital use in the last year of life (1990-2005) of 29,884 Western Australians with dementia. **J Alzheimers Dis,** v. 17, n. 2, p. 399-407, 2009. ISSN 1387-2877.

ZIZHEN, S; LINLIN, S.; XIDI, W. Evidence and perspectives of cell senescence in neurodegenerative diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy.** v. 137, p. 111-327, 2021.

APÊNDICE – CARTA DE ANUÊNCIA

APÊNDICE

CARTA DE ANUÊNCIA DO PROFESSOR ORIENTADOR SOBRE A CORREÇÃO DA VERSÃO FINAL DO TCC II DO CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM OPTOMETRIA

À Coordenação Acadêmica do Curso Superior de Tecnologia em Optometria.

Tendo conhecido as normas que regulamentam a elaboração de Trabalho de Conclusão do Curso II (TCC II) na Área de Saúde da Faculdade RATIO, aprovados pelo Conselho Superior (CONSUP), venho declarar que estou de acordo com as CORREÇÕES da VERSÃO FINAL DO TRABALHO DE CONCLUSÃO CURSO do(a) discente:

MARIA DE NAZARE DE ALMEIDA

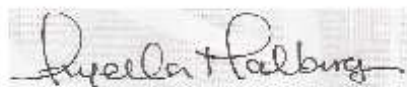
matrícula No 20191002531 o trabalho de conclusão de curso OPTOMETRIA telefone: (91) 9 8543-3217 email: maria.almeida.amps@outlook.com o qual apresentou intitulado:

CORRELAÇÕES SEMIOLÓGICASOCULARES COMO INDICADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

De acordo com o Regulamento do TCC, estou ciente que a entrega da cópia está idêntica e que será entregue a coordenação de curso para o lançamento da nota final da disciplina.

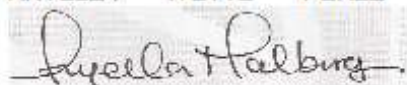
Fortaleza, 27 de JANEIRO de 2022.

Atenciosamente,



Nome completo do orientador e assinatura do professor orientador

ANYELLA IVETTE PÉREZ BARONA SCUSSEL MALBURG



ANYELLA I.P.B.S.MALBURG

Nome completo e assinatura do professor titular a disciplina TCC II