



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E COMPORTAMENTO**



**ALTERAÇÕES VASCULARES DA RETINA NA DOENÇA DE PARKINSON
DETECTADAS POR ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA
ÓPTICA – REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Mariana Honório Azevedo Galvão de Araújo

JOÃO PESSOA – PB

2021

Mariana Honório Azevedo Galvão de Araújo

**ALTERAÇÕES VASCULARES DA RETINA NA DOENÇA DE PARKINSON
DETECTADAS POR ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA
ÓPTICA – REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento – PPGNeC, da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Natanael Antônio dos Santos

JOÃO PESSOA – PB

FEVEREIRO DE 2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A663a Araújo, Mariana Honório Azevedo Galvão de.

Alterações vasculares da retina na Doença de Parkinson detectadas por angiografia por tomografia de coerência óptica : revisão sistemática e metanálise / Mariana Honório Azevedo Galvão de Araújo. - João Pessoa, 2021. 58 f. : il.

Orientação: Natanael Antonio dos Santos.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Doença de Parkinson. 2. Tomografia de Coerência Óptica - Angiografia. 3. Retina. I. Santos, Natanael Antonio dos. II. Título.

UFPB/BC

CDU 616.858(043)

**ALTERAÇÕES VASCULARES DA RETINA NA DOENÇA DE PARKINSON
DETECTADAS POR ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA
ÓPTICA – REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Mariana Honório Azevedo Galvão de Araújo

FOLHA DE APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO/TESE

Banca Examinadora



Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos

Orientador

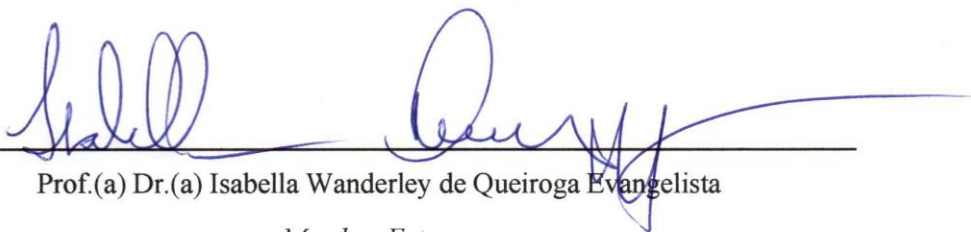
Universidade Federal da Paraíba



Prof.(a) Dr.(a) Liana Clébia de Moraes Pordeus

Membro Interno

Universidade Federal da Paraíba



Prof.(a) Dr.(a) Isabella Wanderley de Queiroga Evangelista

Membro Externo

Centro Universitário de João Pessoa - UNIPÊ

Aos meus amados pais, Amauri e Maria Helena

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela sua eterna misericórdia, que se renova a cada manhã em minha vida, e a Maria, pelo seu amor de mãe, passando na frente das minhas dificuldades.

Aos meus pais, Amauri e Maria Helena, pela dedicação desde meus primeiros passos e por serem faróis que me guiam pelo caminho do bem.

A Rodrigo, meu esposo, por estar sempre ao meu lado, sendo meu porto seguro, e por me mostrar que, sem amor, nada valeria a pena.

Ao meu filho Tiago, por ser o motivo dos meus melhores sorrisos, e aos meus dois anjinhos, que estão no céu, intercedendo por nós.

Aos meus irmãos, Luis Felipe e Maria Elisa, pela companhia e amor em todos os momentos.

Aos meus sogros, cunhados, sobrinhos e amigos, por vibrarem com minhas conquistas.

Aos meus professores, desde o início da minha caminhada acadêmica, da escola, do curso de medicina, da residência médica e da pós-graduação, pela inspiração e ensinamentos.

Ao meu orientador, Professor Dr. Natanael, pelo exemplo de sabedoria, compreensão e gentileza, conduzindo com maestria sua vocação.

Às queridas professoras Dra. Liana e Dra. Isabella, pela disponibilidade para contribuir com seu conhecimento e por aceitarem participar da banca examinadora.

Aos meus amigos do LPNeC e do mestrado, especialmente, Bruna, Clébya, Josemar, Luana, Mayra e Sheilla, por compartilharem as angústias e o cafezinho.

“Faz o que deves e está no que fazes”.

(São Josemaria Escrivá)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Referencial Teórico	13
1.1.1 Doença de Parkinson.....	13
1.1.2 Alterações Visuais na Doença de Parkinson.....	19
1.1.3 Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica.....	21
1.2 Justificativa.....	24
1.3 Objetivos	25
1.3.1 Objetivo Geral.....	25
1.3.2 Objetivos Específicos.....	25
2. MÉTODO.....	26
2.1 Tipo do estudo	26
2.2 Período do estudo	26
2.3 Critérios de elegibilidade.....	26
2.4 Estratégias de busca.....	26
2.5 Coleta e análise dos dados.....	27
2.6 Triagem e seleção dos estudos	27
2.7 Extração e gerenciamento dos dados.....	27
2.8 Avaliação do risco de viés e qualidade dos estudos	28
2.9 Qualidade da evidência	28
2.5 Análise estatística	28
3. RESULTADOS	29
4. DISCUSSÃO.....	39
5. CONCLUSÃO.....	43
Referências	44
Anexo A – Escala de Hoen e Yahr	53
Anexo B – Escala UPDRS	54
Anexo C – UK Brain Bank Criteria	55
Anexo D – MDS criteria	56
Anexo E – Resultados da pesquisa nas bases de dados.....	57
Anexo F – Recomendações Apostel	58

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos	30
Tabela 2 – Características dos participantes dos estudos incluídos	31
Tabela 3 – Característica da OCTA em cada estudo incluído	33
Tabela 4 – Resultados significativos ($p < 0.05$) dos estudos incluídos	34
Tabela 5 – Correlações dos estudos incluídos.....	35
Tabela 6 – Metanálise - Densidade Vascular do Plexo Capilar Superficial Foveal.....	36
Tabela 7 – Newcastle-Ottawa: Escala de avaliação de qualidade.....	37

Lista de Figuras

Figura 1 - Fisiopatologia da Doença de Parkinson	15
Figura 2 - Lâmina histológica da retina.....	20
Figura 3 - Regiões de avaliação dos parâmetros vasculares no aparelho Optovue.....	23
Figura 4 - Regiões de avaliação dos parâmetros vasculares no aparelho Zeiss.....	24
Figura 5 - Fluxograma PRISMA.....	29
Figura 6 - Gráfico em Funil.....	37
Figura 7 - Avaliação do risco de viés de todos os estudos	38

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

ASN	Alfassinucleína
CC	Complexidade capilar
CVI	Índice de vascularidade da coroide.
DP	Doença de Parkinson
FAZ	Zona avascular foveal
GCIP/GCIPL	Camada de células ganglionares e camada plexiforme interna
GCL	Camada de células ganglionares
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation</i>
HFL	Camada de fibras de Henle
INL	Camada nuclear interna
IPL	Camada plexiforme interna
MRT	Espessura da retina macular
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
OCTA	Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica
ONL	Camada nuclear externa
OPL	Camada plexiforme externa
OS	Segmento externo das células fotorreceptoras
PD	Densidade de perfusão
PFD	Densidade de perfusão vascular
RNFL	Camada de Fibras Nervosas da retina
SCP	Plexo capilar superficial
TAZ	Zona anular total
TMV	Volume total macular
TRT	Espessura da retina total
VCI	Índice de complexidade do vaso
VD	Densidade vascular ou microvascular
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VLD	Densidade do comprimento do vaso
VPD	Densidade de perfusão vascular

RESUMO

Introdução: A Doença de Parkinson é uma alteração degenerativa do sistema nervoso central que ocorre de forma crônica e progressiva, causada por uma diminuição na produção de dopamina, particularmente na substância negra, ocasionando os sinais e sintomas motores e não motores, como as alterações no sistema visual. Como o diagnóstico precoce tem sido um desafio para o controle da doença, novas pesquisas nesse campo tentam auxiliar a identificação dos pacientes em um estágio inicial, inclusive a partir de exames como a Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica (OCTA), que avalia as alterações vasculares da retina.

Objetivos: Comparar, através de uma revisão sistemática, a vascularização da retina entre pacientes com Doença de Parkinson e pacientes de um grupo controle, avaliados por meio da Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise, seguindo os critérios do PRISMA, e incluídos artigos originais de estudos realizados com pacientes diagnosticados com Doença de Parkinson e controles saudáveis utilizando OCTA, pesquisados nas bases de busca MEDLINE (através do PUBMED), EMBASE, LILACS e no Portal de Teses da CAPES.

Principais resultados: 33 referências foram encontradas, 5 preencheram os critérios e 4 delas demonstraram redução dos parâmetros de densidade vascular retiniana nesses pacientes. A metanálise incluiu 4 estudos e demonstrou redução estatisticamente significativa na densidade do plexo vascular superficial na região parafoveal (diferença padronizada das médias = -0.53, IC 95% [-1.04, -0.02], $p = 0.04$ e Efeito total $Z = 2.04$, $i^2 = 87\%$).

Conclusão: Os estudos incluídos nesta revisão sistemática demonstraram que há redução dos parâmetros de densidade vascular retiniana nos pacientes com Doença de Parkinson, comparados com o grupo controle, utilizando Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica. O nível de evidência da metanálise ficou prejudicado pela alta heterogeneidade dos dados e risco de viés. Dessa forma, sugerimos a realização de estudos longitudinais, além dos transversais, avaliação da vascularização peripapilar e o desenvolvimento de um protocolo bem definidos para uso dessa tecnologia por aparelhos diferentes, a fim de que maiores níveis de evidência possam avaliar a redução da densidade vascular da retina como marcador biológico da doença de Parkinson em um futuro próximo.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica; Retina.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease is a degenerative alteration of the central nervous system, which occurs in a chronic and progressive form, caused by a decrease in the production of dopamine, particularly in the substantia nigra, causing motor and non-motor signs and symptoms, like changes in the visual system. As early diagnosis has been a challenge to control the disease, new research in this field tries to help the identification of patients at an early stage, including from tests such as Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA), which assesses the changes retinal vessels. **Objectives:** Compare, through a systematic review, the retinal vascularization between patients with Parkinson's disease and patients in a control group, assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. **Methods:** A systematic review with meta-analysis was carried out, following the PRISMA criteria, and original articles were included, of studies carried out with patients diagnosed with Parkinson's Disease and healthy controls using OCTA, searched in the MEDLINE search bases (through PUBMED), EMBASE, LILACS and the CAPES Thesis Portal. **Main results:** 33 references were found, 5 met the criteria and 4 of them demonstrated isolated reduction of the parameters of retinal vascular density in these patients. The meta-analysis included 4 studies and demonstrated a statistically significant reduction in the density of the superficial vascular plexus in the parafoveal region (standardized difference of means = -0.53, IC 95% [-1.04, -0.02], $p = 0.04$ and Total effect $Z = 2.04$, $i^2 = 87\%$). **Conclusion:** The studies included in this systematic review demonstrated that there is a reduction in the parameters of retinal vascular density in patients with Parkinson's Disease, compared with the control group, using Optical Coherence Tomography Angiography. The level of evidence from the meta-analysis was impaired by the high heterogeneity of the data and risk of bias. Thus, we suggest the performance of longitudinal studies, in addition to cross-sectional ones, assessment of peripapillary vascularization and the development of a well-defined protocol for the use of this technology by different devices, so that greater levels of evidence can assess the reduction in the vascular density of the retina as a biological marker of Parkinson's disease in the near future.

Keywords: Parkinson's disease; Optical Coherence Tomography Angiography; Retina.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP), decorrente de um processo degenerativo progressivo do sistema nervoso, é a segunda causa de neurodegeneração mais frequente em todo o mundo, após a doença de Alzheimer, com expectativa de aumento da prevalência em razão do envelhecimento populacional. Apesar da etiologia desconhecida, sabe-se que há fatores genéticos e ambientais envolvidos, levando ao acúmulo de agregados protéicos fibrilares, os corpos de Lewy, na substância negra, com a consequente queda da dopamina nos gânglios da base (Michel *et al.*, 2016; Tysnes & Storstein, 2017).

O padrão ouro para diagnóstico da DP é o exame anatomopatológico, realizado *post mortem*. Por isso, são utilizados critérios clínicos que avaliam a presença dos sintomas clássicos da doença: bradicinesia, tremor, rigidez e instabilidade postural. Entretanto, quando eles aparecem, a neurodegeneração já está em um estágio avançado, dificultando o tratamento. Já os sintomas não motores da DP, como alterações do sono, da função autonômica e dos sentidos, surgem em uma fase mais precoce, tornando-se alvo de interesse nas pesquisas científicas (Kalia & Lang, 2015; Sveinbjornsdottir, 2016).

As alterações das funções visuais em pacientes com DP vêm sendo descritas em inúmeros estudos científicos há alguns anos, especialmente a redução na sensibilidade ao contraste. E, com o advento de novas tecnologias não invasivas como a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e a Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica (OCTA), que avaliam a espessura e vascularização retiniana, respectivamente, as alterações estruturais da retina dos pacientes com DP também podem ser estudadas (Huang, 2020; Ming *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2018).

Como ainda não há um teste diagnóstico específico para a DP, a descoberta de marcadores biológicos em uma fase inicial da doença poderá auxiliar no entendimento da etiologia e fisiopatologia, além de viabilizar o diagnóstico e o tratamento precoces, minimizando consequências funcionais e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (Delenclos *et al.*; 2016 Guo *et al.*, 2018).

Dessa forma, neste estudo, foi realizada uma revisão sistemática específica sobre as alterações na vascularização retiniana em pacientes com DP, utilizando OCTA, trazendo um panorama dos artigos mais recentes publicados, o qual poderá ser utilizado para nortear pesquisas futuras sobre biomarcadores para esta doença.

1.1 Referencial Teórico

1.1.1. Doença de Parkinson

Definição

A DP é uma desordem neurodegenerativa, multissistêmica e multifatorial, que envolve o comprometimento progressivo do controle motor voluntário. É a segunda doença neurodegenerativa mais comum em todo o mundo, após a Doença de Alzheimer. (Kalia & Lang, 2015; Michel *et al.*, 2016).

Histórico

Apesar de relatos muito antigos dos sintomas parkinsonianos, a primeira descrição da doença foi feita pelo inglês James Parkinson, em 1817, que apresentou 6 casos de uma “paralisia agitante”, em que pacientes apresentavam movimento trêmulo involuntário, diminuição da força muscular, tendência à inclinação do tronco para frente e alteração da marcha. Nessa época, acreditava-se que os sentidos e o intelecto estavam ilesos (Goetz, 2011; Parkinson, 2002; Teive, 1998).

Em meados de 1800, o neurologista francês Jean-Martin Charcot ampliou os conhecimentos sobre a doença, diferenciando-a de outros distúrbios neurológicos. Além disso, descreveu os sintomas cardinais e observou dois protótipos: pacientes com tremor e aqueles com bradicinesia/rigidez. Charcot sugeriu também o primeiro tratamento para a DP, indicando hiosciamina, uma substância com propriedades anticolinérgicas, terapias físicas, como a utilização empírica de cadeira vibratória, já que os pacientes referiam melhora dos sintomas após longas viagens de trem, e armadura suspensa, para alongar a coluna vertebral (Goetz, 2011; Teive, 1998).

Em 1967, Hoehn e Yahr publicaram um sistema de estadiamento que classifica a doença em 5 estágios (Anexo A), reconhecido e utilizado no mundo inteiro até hoje (Krüger *et al.*, 2017; Hoehn & Yahr, 1967). Na década de 80, foi desenvolvida a Escala Unificada de Avaliação da DP (UPDRS) e, em 2001, a *Movement Disorder Society* (MDS) fez uma revisão dessa escala e publicou a MDS-UPDRS (Anexo 2) (Goetz, 2008).

Após a evidência de déficits de dopamina na DP, iniciou-se o uso de levodopa, que foi utilizada em pacientes pela primeira vez em 1961, por via intravenosa, com resultados importantes (Goetz, 2011).

Epidemiologia

Os dados sobre a incidência e prevalência da DP não são muito precisos devido às diferenças metodológicas dos estudos epidemiológicos. Destarte, é de se ter em mente que a nominada doença, figurando como a segunda desordem neurodegenerativa mais comum, após a doença de Alzheimer, afeta cerca de 1% da população com mais de 60 anos, existindo a tendência de aumento da prevalência nas próximas décadas em virtude do amadurecimento da população. Alguns estudos evidenciaram maior prevalência em homens, enquanto outros não encontraram diferença entre os sexos. (Delenclos *et al.*, 2016; de Lau & Breteler, 2006; Massano & Bhatia, 2012; Tysnes & Storstein, 2017).

Pesquisas mostraram menor prevalência da DP na África do que na Europa, nas Américas e na Ásia. São poucos e divergentes os dados sobre incidência por raça ou etnia (de Lau & Breteler, 2006; Ascherio & Schwarzschild, 2016). No Brasil, em que pese os dados epidemiológicos sobre a DP também serem escassos, foi publicado um levantamento concretizado no interior de Minas Gerais, com idosos de 64 anos de idade ou mais, cuja materialidade demonstrou prevalência de 3,3% (Barbosa *et al.*, 2006).

A maioria dos estudos epidemiológicos indica que a DP reduz a expectativa de vida, devido principalmente à demência, que ocorre em aproximadamente 25 a 40% dos pacientes, nos quais o risco de desenvolver é 1,7 a 5,9 vezes maior do que em pessoas que não têm a doença (De Lau & Breteler, 2006).

Fisiopatologia

Conforme outrora acentuado, a causa da DP é desconhecida, havendo provável envolvimento das complexas interações entre genética e fatores ambientais. A característica patológica mais importante é o acúmulo anormal de inclusões citoplasmáticas, chamadas corpos de Lewy, que são agregados fibrilares insolúveis de alfa-sinucleína (ASN), uma proteína pré-sináptica. Os sistemas naturais de controle que previnem o acúmulo dessas proteínas, como proteossomos de ubiquitina, fagossomos e lisossomos, ficam sobrecarregados pelos

oligômeros, de modo que as consequências tóxicas levam à apoptose de células dopaminérgicas na substância negra, com a consequente diminuição da dopamina nos gânglios da base (Figura 1). Inicialmente, esse processo envolve o putâmen, estendendo-se a degeneração para o núcleo caudado, sistema límbico e regiões neocorticais (Dirnberger & Jahanshahi, 2013; Irwin *et al.*, 2013; Lotankar *et al.*, 2017; Michel *et al.*, 2016).

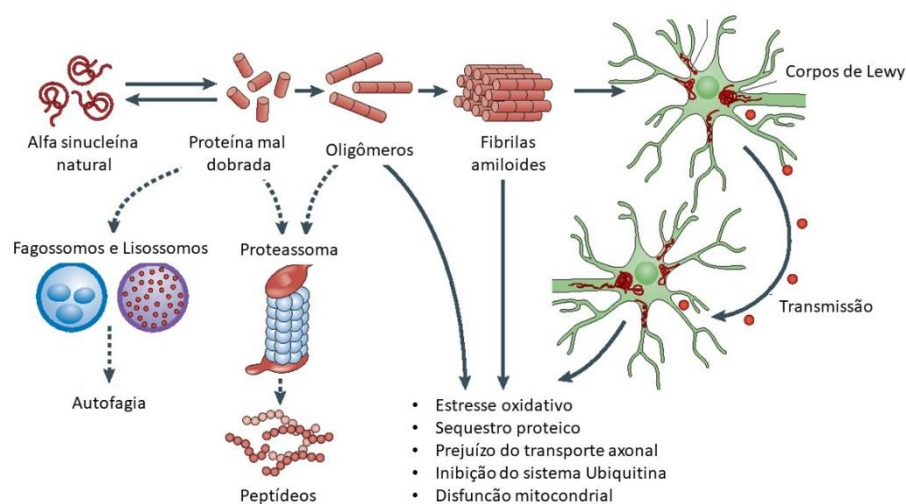


Figura 1. Fisiopatologia da Doença de Parkinson (adaptado de Irwin *et al.*, 2013)

As formas familiares de DP foram associadas a mutações no gene para alfa-sinucleína e com mutações de proteínas codificadoras, que levam às formas autossômicas e recessivas da doença. Foram identificados seis genes relacionados à DP: SNCA, que codifica a proteína alfa sinucleína, hidrolase C- ubiquitina tipo 1, (UCH-L1), parkin (PRKN), LRRK2, PINK1 e DJ-1. A mutação em LRRK2 é a causa mais comum de herança dominante, sendo a mutação no gene parkin de herança recessiva (Davie, 2008; Kalia & Lang, 2015; Lotankar *et al.*, 2017).

Além da dopamina, atualmente se sabe que a DP envolve outros neurotransmissores e acomete outras regiões do sistema nervoso, assim como outros sistemas. A acetilcolina, ácido g-aminobutírico (GABA) e glutamato também evidenciaram um papel importante na fisiopatologia da DP. No sistema extrapiramidal, há um desequilíbrio de neurotransmissores com deficiência de dopamina e GABA e um excedente de acetilcolina e glutamato (Lotankar *et al.*, 2017; Sanjari Moghaddam *et al.*, 2017).

Estudos demonstram que fatores ambientais poderiam predispor ao desenvolvimento da DP, aumentando o risco, como viver em ambiente rural e exposição ao uso de pesticidas. Outros fatores têm sido relacionados ao menor risco ou até mesmo ao retardo na progressão da doença,

como a atividade física e doses moderadas de cafeína. (Ascherio & Schwarzschild, 2016; Davie, 2008).

Sintomas

A perda de células dopaminérgicas determina os sintomas cardinais da bradicinesia, tremor, rigidez e instabilidade postural. Assim, os pacientes realizam movimentos voluntários de forma mais lenta, adquirem uma postura inclinada, com rigidez progressivamente mais evidente, o que leva a redução do balanço dos braços na caminhada. Pode-se observar, também, hipomímia, micrografia e tremores, principalmente nas mãos, que está presente em cerca de 80% dos pacientes. Geralmente, os sintomas começam unilaterais e atingem o outro lado do corpo após alguns anos (Davie, 2008; Sveinbjornsdottir, 2016).

Os estudos sugerem dois subtipos principais para classificar os pacientes. O mais comum é aquele com predomínio de tremores, associado a uma taxa de progressão mais lenta, ao passo que no outro predominam rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, que leva a um maior déficit funcional. Devido às alterações na marcha, com passos curtos e rápidos, é comum acontecer perda de equilíbrio e quedas, que têm incidência em torno de 60% nesses pacientes (Kalia & Lang, 2015; Sveinbjornsdottir, 2016).

Evidências de corpos de Lewy em outras regiões do sistema nervoso central foram descritas, bem como sintomas não motores, que estariam ligados à fase pré-clínica da DP, também começaram a ser relatados, como distúrbios da função autonômica, do sono, da fala, cognitivos, psiquiátricos e sensoriais, depressão, disfunção olfativa (hiposmia), sintomas visuais, problemas de deglutição, acúmulo de saliva, além do acometimento de órgãos como pele e intestino (Alexoudi, 2018; Reichmann, 2017; Teive & Munhoz, 2016).

Ressalte-se, ainda, que déficits motores clássicos geralmente aparecem quando a neurodegeneração está em estágio avançado. Estima-se que 50 a 80% dos neurônios dopaminérgicos da substância negra estejam perdidos antes do diagnóstico clínico, reduzindo a eficácia das terapias neuroprotetoras. Já os sinais não motores podem aparecer até 10 anos antes, tornando-se assunto de interesse para pesquisas de novos marcadores biológicos da doença. (Delenclos *et al.*, 2016; Lotankar *et al.*, 2017; Sveinbjornsdottir, 2016).

A doença então progride para estágios mais avançados e os sintomas motores e não motores se tornam mais graves e, muitas vezes, resistentes ao tratamento. Os pacientes

começam a apresentar, como características desse estágio, maior frequência de quedas, engasgos, incontinência urinária, constipação e demência, aumentando a necessidade de internações hospitalares e a mortalidade (Kalia & Lang, 2015; Sveinbjornsdottir, 2016).

Com efeito, segundo se depreende das pesquisas, a DP não é apenas um distúrbio do movimento, e sim uma síndrome complexa de sintomas motores e não motores, com o consequente prejuízo funcional e de qualidade de vida, à medida que a doença avança (Delenclos *et al.*, 2016; Kalia & Lang, 2015).

Diagnóstico

O diagnóstico da DP permanece essencialmente clínico, já que não há ainda um teste que esteja sendo utilizado na prática, o qual possa ser realizado *in vivo* e que certifique a doença, com exceção de alguns exames genéticos para casos isolados, de maneira que a análise histológica *post mortem* continua sendo o padrão ouro (Cabreira & Massano, 2019; Kalia & Lang, 2015).

As primeiras diretrizes para o diagnóstico e manejo de pacientes com DP foram publicadas pelo *UK Brain Bank* e estabeleceram as características iniciais da doença, assim como sintomas e sinais que podem sugerir outras causas de parkinsonismo (Anexo C). Na primeira etapa se identifica a síndrome parkinsoniana, ao passo que na segunda e terceira etapas se verificam critérios de exclusão e de suporte diagnóstico, consecutivamente. Esses critérios são utilizados até hoje na prática clínica e em pesquisas para seleção de participantes. (Marsili *et al.*, 2018).

Em 2015, a MDS publicou critérios clínicos para a DP, destinados, essencialmente, para uso em pesquisas, podendo auxiliar também na prática clínica, principalmente os médicos com menos experiência, pois sistematiza o diagnóstico (Anexo D). Esses critérios envolvem, além dos critérios utilizados pelo *UK Brain Bank*, sintomas não motores e faz a distinção da fase prodrômica da doença (Postuma *et al.*, 2015).

Em alguns casos, exames de imagem, como Ressonância Magnética ou Tomografia computadorizada, podem auxiliar na distinção de outras causas de síndrome parkinsoniana, como hidrocefalia de pressão normal ou parkinsonismo vascular, assim como na avaliação do declínio cognitivo. (Davie, 2008; O'Callaghan & Lewis 2017).

A tomografia computadorizada de emissão de pósitrons (PET) com fluorodopa detecta o parkinsonismo degenerativo e o distingue de tremor essencial, tremor distônico, induzido por drogas, tremor psicogênico, nos quais não há alterações. Entretanto, os custos e a acessibilidade limitam o uso rotineiro, além do que o exame evidencia alteração apenas quando há significativa perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra (Davie, 2008; Massano & Bhatia, 2012; Kalia & Lang, 2015).

O diagnóstico diferencial da DP se dá, mais comumente, com parkinsonismo vascular, parkinsonismo induzido por drogas, tremor essencial, demência dos corpos de Lewy, atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva e síndrome de ataxia por tremor associada ao X frágil (Massano & Bhatia, 2012).

Portanto, o diagnóstico precoce da DP ainda é um desafio, já que a detecção tardia da doença é uma importante limitação do tratamento. Por isso, a descoberta de novos biomarcadores, que possam indicar o diagnóstico, avaliar a progressão e os efeitos do tratamento, é um grande objetivo das pesquisas nesta área (Lotankar *et al.*, 2017).

Tratamento

Como a etiologia da DP é considerada multifatorial, o tratamento curativo ainda é uma expectativa futura, até porque o diagnóstico precoce permanece difícil. Assim, tenta-se controlar e reduzir a velocidade de progressão da doença, pois, quando do início do tratamento, já se tem uma quantidade significativa de perda neuronal (Cabreira *et al.*, 2019; Guo *et al.*, 2018).

O tratamento dos sintomas motores é baseado principalmente nas medicações que aumentam a concentração de dopamina no sistema nervoso central. Nesse sentido, a levodopa, primeiro fármaco utilizado no tratamento da DP, ainda é a mais eficaz. Contudo, seu uso crônico leva a efeitos colaterais importantes, como discinesias e complicações motoras. Por isso, em alguns casos, essa terapia é postergada e o tratamento pode ser iniciado com outras classes de medicamentos, como agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoaminaoxidase, anticolinérgicos e amantadina. Todavia, estes também não são livres de efeitos indesejados (Cabreira *et al.*, 2019; Davie, 2008; Kalia & Lang, 2015).

Com o crescente conhecimento científico acerca dos sintomas não motores da DP, o desenvolvimento de tratamentos e evidências sobre os mesmos vêm ganhando destaque. No

entanto, tendo em vista as complicações importantes desses sintomas, a condução desses pacientes ainda é um desafio. Inibidores da colinesterase têm sido utilizados no tratamento da demência; antidepressivos e pramipexol, na terapia da depressão; clozapina, para alucinações relacionadas à DP; e injeções de toxina botulínica vêm sendo utilizadas para tratar sialorréia (Connolly & Lang, 2014; Seppi *et al*, 2019).

A neurocirurgia funcional é um tratamento reconhecido para a DP, entretanto, disponível para uma parcela selecionada de pacientes, quando a terapia medicamentosa falha em controlar os sintomas motores. Geralmente, é realizado com estimulação elétrica profunda do cérebro, no núcleo subtalâmico ou globo pálido interno, e indicado quando ainda há resposta à levodopa, mas as flutuações motoras e discinesia levam à incapacidade funcional (Kalia & Lang, 2015; Massano & Bhatia, 2012).

Independente do estágio, a DP é melhor conduzida de forma multidisciplinar, tanto na terapia dos sintomas motores e não motores, como no manejo das consequências incapacitantes, que reduzem a qualidade de vida dos pacientes. Um exemplo é a fisioterapia, que tem se mostrado eficaz como terapia adjuvante, através de treino de marcha, equilíbrio e força muscular. (Fox *et al.*, 2011; Cabreira *et al.*, 2019).

1.1.2 Alterações Visuais na Doença de Parkinson

A retina, assim como o cérebro, foi formada embriologicamente a partir do tubo neural e é reconhecida como uma extensão do sistema nervoso central. Anatomicamente, os axônios das células ganglionares da retina formam o nervo óptico, que transmite sinais elétricos da retina para o tecido cerebral. Dessa forma, a retina compartilha com o cérebro e a medula espinhal semelhanças significativas em sua funcionalidade, resposta ao dano e imunologia. (Asanad *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2018).

Alterações na retina têm sido evidenciadas em pacientes portadores de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer e DP, assim como processos degenerativos típicos têm sido observados em doenças oculares importantes. Assim, os mecanismos encontrados nos processos degenerativos, como alterações vasculares, inflamação, disfunção mitocondrial, agregação protéica e danos à barreira hematoencefálica são comuns aos dois tecidos (London *et al.*, 2013; Maresca *et al.*, 2013).

A baixa sensibilidade dos testes diagnósticos disponíveis revela uma grande dificuldade na detecção precoce de doenças neurodegenerativas. Entretanto, devido às propriedades ópticas do olho e à transparência das estruturas oculares anteriores à retina (córnea, cristalino e vítreo), é possível o acesso e a visualização retiniana de forma não invasiva. Assim, as alterações oculares e do sistema visual podem auxiliar na detecção precoce de eventos neurodegenerativos e se torna um campo importante de pesquisa de biomarcadores para diagnóstico, acompanhamento da progressão e eficácia do tratamento. (Cordeiro, 2010; Guo *et al.*, 2018).

Estudos imunohistológicos *post mortem* revelaram a presença de agregados de alfa-sinucleína na retina de pacientes e em modelos animais com DP, entre as camadas nuclear interna (INL) e a camada plexiforme interna (IPL) e na camada de células ganglionares (GCL), tanto na região central, como na periferia retiniana (Figura 2). Esses achados reforçam o acometimento do sistema visual nesses pacientes. (Bodis-Wollne *et al.*, 2014; Price *et al.*, 2016).

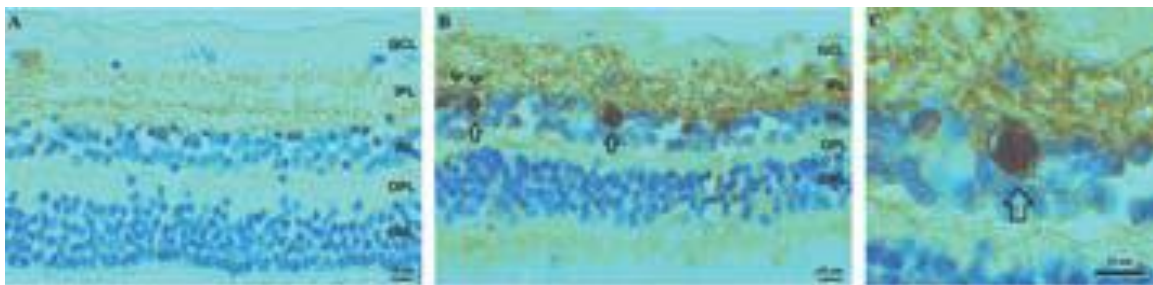


Figura 2. Lâmina histológica da retina de um indivíduo saudável (A) e um paciente com doença de Parkinson (B), mostrando intensa imunorreatividade à ASN na camada plexiforme interna (IPL); neurites de Lewy (pontas de seta) e corpos de Lewy intraneuronais (setas), na interface entre a INL e a IPL; e agregados ASN visíveis na GCL. Em (C), evidencia-se uma massa intraneuronal globular, que desloca o conteúdo celular, como visto tipicamente nos corpos de Lewy (Bodis-Wollne *et al.*, 2014).

Inúmeras alterações oculovisuais em pacientes com DP foram evidenciadas e descritas no meio científico e cerca de 78% dos pacientes relatam algum sintoma visual (Weil *et al.*, 2016). Redução na sensibilidade ao contraste espacial nos pacientes com DP vem sendo documentada há muitos anos e se observou correlação com a duração da doença e melhora relativa com o uso de levodopa (Regan & Neima, 1984; Hutton *et al.*, 1991; Silva *et al.*, 2005; Ming *et al.*, 2016).

A visão de cores também se mostra prejudicada nesses pacientes e se correlaciona com a gravidade dos sintomas motores, podendo ser um sinal precoce da disfunção da dopamina na

DP. Estudos sobre a função oculomotora evidenciaram alterações especialmente no movimento ocular de sacada. Prejuízo na orientação visuoespacial, no reconhecimento facial e alucinações visuais também foram relatados, demonstrando que todo o sistema visual pode ser afetado, incluindo o processamento visual no sistema nervoso central (Armstrong, 2015; Weil *et al.*, 2016, Stuart *et al.*, 2017).

A Tomografia de Coerência Óptica (OCT) vem sendo utilizada em diversos estudos com DP e a redução na espessura retiniana nesses pacientes está bem documentada, com correlação significativa com a gravidade e a duração da doença (Guo *et al.*, 2018). Uma recente revisão sistemática com metanálise demonstrou que a espessura foveal total, a espessura da camada de células ganglionares, da camada plexiforme interna e da camada de fibras nervosas da retina central diminuíram significativamente em pacientes com DP comparados com o grupo controle (Huang, 2020).

Além disso, estudos de eletrofisiologia, como eletrorretinografia e potencial visual evocado, avaliaram disfunções no sistema visual e evidenciaram diminuição da atividade elétrica foveal nos eletrorretinogramas multifocais e atrasos no potencial visual evocado em pacientes com DP (Guo *et al.*, 2018).

1.1.3 Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica

A angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) é uma tecnologia nova, aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) em 2015, que utiliza um algoritmo capaz de gerar imagens da vascularização da retina e coróide em alta resolução e em tempo real. Desde então, a OCTA tem sido utilizada na compreensão dos fatores vasculares envolvidos em inúmeras doenças oculares, como glaucoma, retinopatia diabética, degeneração macular relacionada à idade, retinopatia falciforme, entre outras (Yao *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2018).

Além do uso em avaliações de doenças oculares, a OCTA vem sendo utilizada de forma crescente na investigação de componentes vasculares das doenças neurológicas, especialmente as neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, DP e esclerose múltipla, o que poderá melhorar a compreensão sobre a fisiopatologia, sugerir novos alvos terapêuticos e monitoramento da progressão dessas doenças (Koustenis *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2018; Stanga *et al.*, 2016).

A técnica de OCTA utiliza a tecnologia da OCT, em que uma luz infravermelha que incide na retina é refletida e detectada pelo aparelho, que converte o sinal analógico para digital e faz varreduras (A-scans) das camadas retinianas, que são compiladas em uma varredura única (B-scans). A partir dessa etapa, a OCTA utiliza um algoritmo, que se baseia no contraste entre o fluxo sanguíneo em movimento dentro dos vasos e o tecido circundante estático. Um software compara duas ou mais imagens consecutivas (B-scans) da mesma região e realiza o processamento da imagem final, que pode ser segmentada nos plexo capilares, retina externa e coróide (Kromer *et al.*, 2017; Koustenis *et al.*, 2016; Onishi & Fawzi, 2019).

Existem vários algoritmos de fabricantes diferentes utilizados na OCTA, entre eles: microangiografia óptica de alta sensibilidade (OMAG, Cirrus HD-OCT 5000™, Carl Zeiss Meditec. Inc), angiografia de decorrelação de amplitude de espectro dividido (SSADA, Optovue RTVue XR Avanti™, Optovue Inc., Fremont, CA), angiografia por OCTA por análise de razão (OCTARA, Topcon DRI OCT Triton Swept source OCT™, Topcon, Japão) e algoritmo de decorrelação de amplitude de espectro total (FS-ADA, Spectralis OCT2 module prototype™, Heidelberg Engineering, Germany). A taxa de varredura é de 68 kHz com OMAG, 70 kHz com SSADA, 100 kHz com OCTARA e 85 kHz com FS-ADA (Onishi & Fawzi, 2019; Wang *et al.*, 2018).

Os parâmetros quantitativos que podem ser avaliados através do uso da OCTA são: tortuosidade dos vasos sanguíneos, calibre dos vasos sanguíneos, densidade de vasos sanguíneos, índice de perímetro de vasos, área da zona avascular da fóvea (FAZ), irregularidade do contorno da zona avascular foveal, índice de complexidade do vaso (VCI), análise do ponto de ramificação, análise diferencial de artéria-veia, análise de fluxo e análise da neurovascularização coróide (Yao *et al.*, 2020).

Zona avascular foveal (FAZ) é a região avascular central (mm²). Densidade de perfusão (PD) (%), na maioria dos dispositivos Carl Zeiss, é definida como a área total da retina perfundida por unidade de área em uma região de medição. Densidade do vaso ou densidade vascular (VD) (%), na maioria dos dispositivos Optovue, tem a definição semelhante a PD no dispositivo Carl Zeiss, já nos dispositivos Carl Zeiss, VD (/mm) é definida como o comprimento total da microvasculatura de retina perfundida por unidade de área na região avaliada. Dvox é avaliado usando análise fractal. Densidade do comprimento do vaso (VLD) (%), para o dispositivo Optovue, representa a proporção do comprimento total ocupado por todos os vasos

sanguíneos em uma determinada área para a área total, e todos os vasos são esqueletizados em 1 pixel de largura (Zhang *et al.*, 2020).

O índice de fluxo ajustado, uma medida substituta da velocidade do fluxo sanguíneo, em OCTA, é definido como o valor médio de decorrelação de todos os pixels acima do limite de ruído no angiograma. Índice de fluxo ajustado e taxa de índice de fluxo não têm unidade, enquanto o índice do sinal de decorrelação é mensurado em porcentagem. A área de fluxo vascular coriocalpilar foi definida como a porcentagem da porção de pixels brancos da área total, já análise de vazios de sinal em área coriocalpilar (μm^2) é a proporção de sinal de fluxo ausente nessa região (Zhang *et al.*, 2020).

As regiões da retina que são segmentadas para a análise dos parâmetros vasculares dos aparelhos Optovue e Zeiss são mostradas nas Figuras 3 e 4, respectivamente.

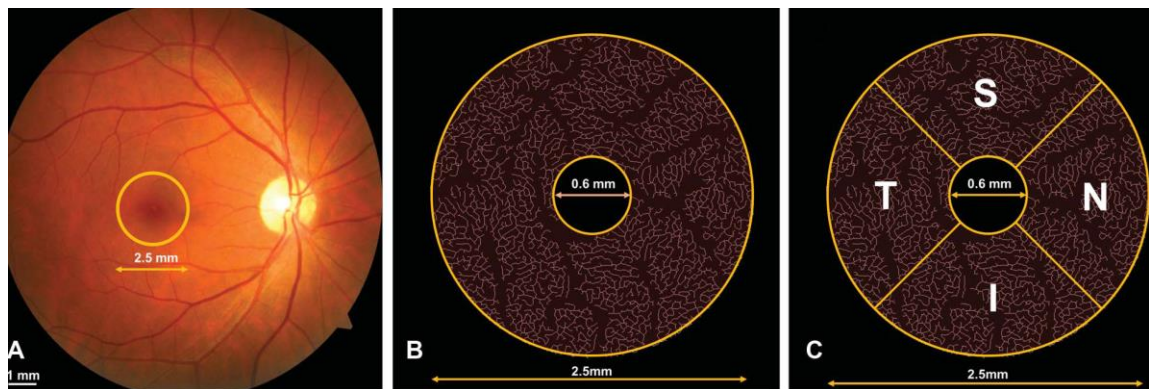


Figura 3. Regiões de avaliação dos parâmetros vasculares no aparelho Optovue. A área total compreende um círculo de 2,5 mm de diâmetro, centrado na fóvea, a partir da qual é separada a TAZ, ao excluir um círculo central de 0,6 mm de diâmetro. Essa área pode ser dividida em 4 quadrantes (Shi *et al.*, 2019).

Comparada com a angiofluoresceinografia, a técnica de OCTA oferece as vantagens de ser um exame não invasivo, sem necessidade de uso de contraste, que detecta alterações na microvasculatura retiniana em segundos, possibilitando análise qualitativa e quantitativa, bem como a avaliação dos plexos capilares por camadas, devido à segmentação que separa a circulação retiniana interna. (Koustenis *et al.*, 2016; Onishi & Fawzi, 2019; Wang *et al.*, 2018). Entretanto, a angiografia com contraste ainda é o padrão ouro para várias condições, como neovascularização de coróide e retina, além de oferecer um amplo campo de visão e identificação precisa de exsudatos ou vazamentos (Onishi & Fawzi, 2019).

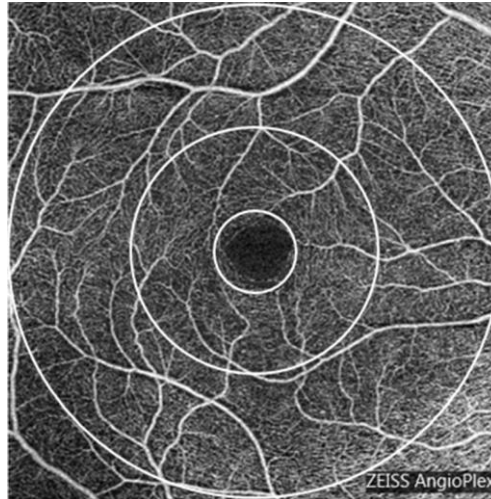


Figura 4. Regiões de avaliação dos parâmetros vasculares no aparelho Zeiss. As regiões foram calculadas separadamente em várias distâncias da fóvea: anel interno (1–3 mm de diâmetro), anel externo (3–6 mm de diâmetro) e área total (6 mm de diâmetro). (Zou *et al.*, 2020).

Como limitações, a OCTA apresenta a possibilidade de artefatos na imagem, pois o fluxo sanguíneo em alta velocidade pode criar uma lacuna no sinal (artefatos de projeção), além da possibilidade de artefatos de movimento e aqueles que podem ser causados por descolamento do epitélio pigmentar da retina, tendo as plataformas sistemas integrados para a atenuação daqueles. O examinador deve estar atento também para avaliar a imagem em um contexto de sinais e sintomas clínicos, já que pode não ser possível diferenciar a perda de tecido vascular da isquemia aguda. Além disso, se o fluxo sanguíneo estiver muito baixo, pode não ser detectado (Koustenis *et al.*, 2016; Onishi & Fawzi, 2019; Wang *et al.*, 2018).

1.2 Justificativa

A DP é uma desordem neurodegenerativa com alta prevalência e expectativa de aumento nos próximos anos devido ao envelhecimento da população. Ainda não há cura e o tratamento se inicia em uma fase mais tardia, em que a destruição neuronal já está avançada. Anos antes dos sintomas motores clássicos, sintomas não motores têm sido evidenciados nesses pacientes, como as anormalidades visuais, que vem sendo descritas em vários estudos (Guo *et al.*, 2018; Kalia & Lang, 2015).

O uso da angiografia por tomografia de coerência óptica vem crescendo significativamente em distúrbios oculares e doenças neurológicas. Embora as pesquisas mostrem alterações na microvascularização da retina em pacientes com DP, as revisões

publicadas até o momento incluíram apenas 2 estudos iniciais sobre esse tema. (Mardin & Hosari, 2019; Pellegrini *et al.*, 2020; Tsokolas *et al.*, 2020)

Dessa forma, este estudo se enquadra nessa necessidade, ao realizar uma revisão sistemática específica sobre o uso dessa nova tecnologia em pacientes com DP e traz um panorama dos artigos mais recentes publicados, o qual poderá ser utilizado para nortear pesquisas futuras e a possível avaliação das alterações vasculares na retina, avaliadas através da OCTA, como biomarcador para a doença.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo Geral

- Comparar, através de uma revisão sistemática, a vascularização da retina entre pacientes com DP e pacientes de um grupo controle, avaliados por meio da Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Descrever os achados sobre densidade vascular e perfusão vascular retiniana da área foveal e parafoveal;
- Descrever os achados sobre densidade vascular e perfusão vascular retiniana da área peripapilar;
- Descrever os achados sobre espessura das camadas da retina da região foveal e peripapilar;
- Avaliar correlações entre os achados da Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica e os achados da Tomografia de Coerência Óptica, bem como entre eles e as características da doença, como duração e gravidade.

2. MÉTODO

2.1 Tipo de estudo

Uma pesquisa bibliográfica foi executada no formato de revisão sistemática e metanálise, que seguiu os critérios da recomendação dos Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) e se baseou em um protocolo predefinido.

2.2 Período do estudo

O estudo teve início em agosto de 2020 e foi finalizado em fevereiro de 2021.

2.3. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos originais, de estudos realizados com pacientes diagnosticados com DP e controles saudáveis, utilizando angiografia por tomografia de coerência óptica. Foram excluídos estudos de revisão, relatos de caso, estudos em animais, artigos não publicados em texto completo e aqueles que não seguiam os critérios de inclusão.

2.4. Estratégia de busca

Para a pesquisa dos artigos científicos publicados, foram utilizadas as bases de dados MEDLINE (através do PUBMED), EMBASE e LILACS. A literatura cinzenta foi avaliada através do Portal de Teses da CAPES (<http://capesdw.capes.gov.br>), que é o sistema online oficial para depósito de teses e dissertações brasileiras, vinculado ao Ministério da Educação. O período de abrangência da pesquisa foi considerado a partir da data de início de cada base de dados até o dia 20 de janeiro de 2021.

No campo de pesquisa das bases de dados, foram empregados os seguintes termos e operadores booleanos: (“Parkinson Disease” OR “Idiopathic Parkinson Disease” OR “Idiopathic Parkinson's Disease” OR “Lewy Body Parkinson Disease” OR “Lewy Body Parkinson's Disease” OR “Paralysis Agitans” OR “Parkinson Disease, Idiopathic” OR “Parkinson's Disease” OR “Parkinson's Disease, Idiopathic” OR “Parkinson's Disease, Lewy Body” OR “Primary Parkinsonism”) AND (OCTA OR "optical coherence tomography

angiography" OR "OCT-A" OR "OCT-angiography" OR "OCT angiography" OR "optical coherence tomographic angiography").

2.5 Coleta e análise dos dados

A busca, avaliação dos resultados e seleção dos estudos foram realizadas por dois pesquisadores, de maneira independente, baseados no protocolo predefinido. Casos não consensuais foram resolvidos por intermédio de um terceiro pesquisador.

2.6 Triagem e seleção de estudos

Após o resultado da busca, cada revisor avaliou os títulos e os resumos dos artigos e registrou a inclusão ou não no estudo. Então, os textos completos dos artigos selecionados foram lidos pelos revisores, a fim de observar se atendiam aos critérios de inclusão e exclusão, sendo registrado o motivo desta última. Referências e citações dos artigos selecionados e de outros artigos de revisão foram verificadas manualmente por cada revisor, a fim de identificar estudos potencialmente elegíveis.

2.7 Extração e gerenciamento dos dados

A extração dos dados dos estudos incluídos foi guiada por uma planilha eletrônica e um treinamento prévio foi realizado entre os revisores. Esta etapa também foi realizada por dois pesquisadores, de maneira independente. Casos não consensuais foram resolvidos por intermédio de um terceiro pesquisador.

Os seguintes dados foram extraídos, a partir dos estudos incluídos: nome dos autores, ano da publicação, país, tipo de estudo, método de seleção dos olhos, critério diagnóstico da doença de Parkinson, número de participantes (olhos), idade e sexo dos participantes, classificação nas escalas de Hoehn e Yahr e/ou UPDRS, duração da doença, aparelho de OCTA utilizado, tamanho do scan, parâmetros avaliados com OCTA, correções dos dados, resultados dos parâmetros do OCTA e do OCT, correlação OCTA x OCT e correlação OCTA/OCT x doença (duração e/ou gravidade).

2.8 Avaliação do risco de viés e qualidade dos estudos

O risco de viés e a qualidade dos estudos foi avaliada por dois examinadores independentes através da Escala de Newcastle-Ottawa para estudo de caso-controle, que avalia os seguintes domínios: seleção, comparabilidade e exposição, com pontuação final que varia de 0 a 9 pontos.

2.9 Qualidade da evidência

A graduação da qualidade da evidência da revisão sistemática e metanálise foi realizada através da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation* (GRADE). Esse sistema tem como objetivo graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações de uma forma universal e transparente.

Neste método, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa ou muito baixa. A classificação inicial é feita a partir do delineamento dos estudos: para ensaios clínicos randomizados, classifica-se inicialmente como alta; e, para estudos observacionais, inicia-se como baixa.

A partir de então, a aplicação de alguns critérios pode reduzir ou aumentar o nível de evidência. São eles: limitações metodológicas (risco de viés), inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Caso o nível de evidência não tenha sido rebaixado por nenhum dos critérios acima, 3 fatores podem elevar o nível: grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais (Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE).

2.10 Análise estatística

Foram utilizadas, como medidas de sumarização, a diferença das médias padronizada, com intervalo de confiança de 95%, a medida total do efeito e a significância estatística (p). A heterogeneidade foi medida através do I^2 . A análise estatística foi realizada através do software RevMan, versão 5.4.1. (Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020)

3. RESULTADOS

Foram identificadas 33 referências nas bases de dados utilizadas. Destas, 12 foram obtidas do PUBMED; 19 da EMBASE; nenhuma da LILACS; e 2 através do Portal de Teses e Dissertações da CAPES. Não foram encontrados artigos com possibilidade de inclusão na revisão a partir da busca manual das referências dos estudos incluídos e das revisões. Do total de 33 estudos, havia 7 duplicados.

Dessa forma, 26 estudos foram rastreados pelo título e resumo através dos critérios de elegibilidade, sendo excluídos 17 estudos, por se tratarem de artigos de revisão, não avaliarem pacientes com DP ou não utilizarem OCTA.

Na etapa de avaliação do texto completo, dos 9 artigos, 4 foram excluídos pois foram publicados apenas em resumo, dos quais, 2 avaliaram a mesma população de um estudo já incluído, que era mais recente e com um N maior. Portanto, 5 artigos em texto completo foram utilizados para a revisão sistemática, e 4 para metanálise, já que um deles não apresentava os resultados da média e desvio padrão, e sim mediana. (Figura 1 e Anexo E)

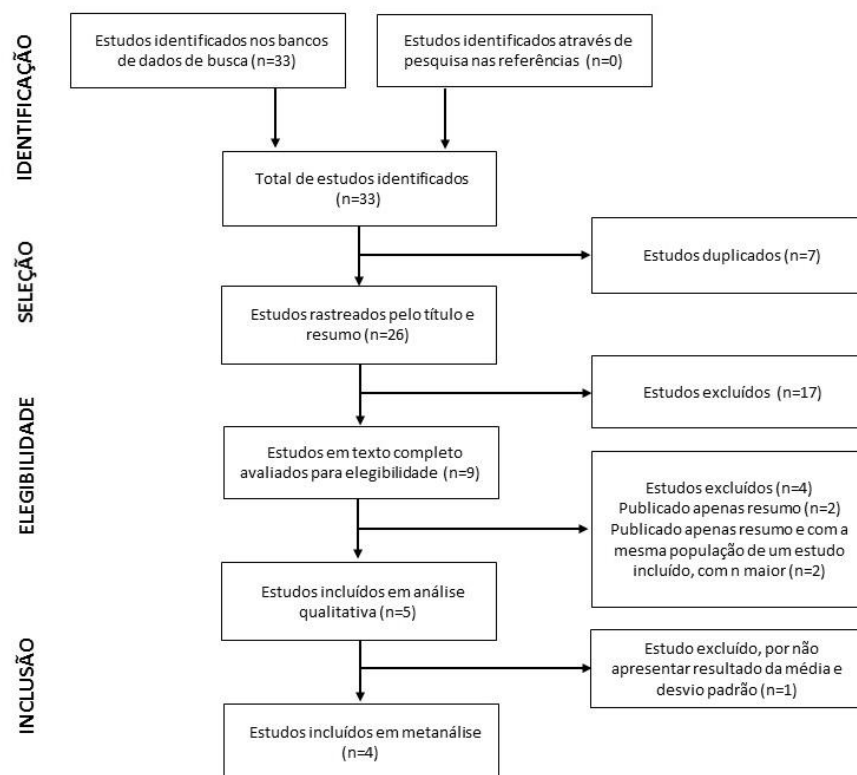


Figura 5. Fluxograma PRISMA

Todos os 5 artigos incluídos se tratavam de estudos observacionais transversais. Três deles foram realizados na China, um na Itália e um nos Estados Unidos (EUA). Três estudos utilizaram, para diagnóstico da DP, o *UK Brain Criteria*, e 2 estudos, utilizaram o *MDS clinical diagnostic Criteria*.

As características de cada estudo incluído, como nome dos autores, ano da publicação, país, tipo de estudo, método de seleção dos olhos e critério diagnóstico da DP estão especificadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Seleção dos olhos	Critério Diagnóstico
Kwapong <i>et al.</i> , 2018	China	Observacional transversal	Ambos os olhos avaliados Imagens com baixa qualidade (SSI<40) ou varredura incompleta devido à má fixação foram excluídas	UK Brain Bank
Shi <i>et al.</i> , 2019	China	Observacional transversal	Ambos os olhos avaliados Imagens com baixa qualidade (SSI<40) foram excluídas	UK Brain Bank
Zou <i>et al.</i> , 2020	China	Observacional transversal	Um dos olhos selecionado aleatoriamente Imagens com baixa qualidade excluídas (índice de força<7)	UK Brain Bank
Rascunà <i>et al.</i> , 2020	Itália	Observacional transversal	Ambos os olhos avaliados Imagens com baixa qualidade excluídas	MDS clinical diagnostic
Robbins <i>et al.</i> , 2020	EUA	Observacional transversal	Ambos os olhos avaliados Cada olho de um participante com DP comparado com 2 olhos de um controle pareado por idade e sexo Imagens com baixa qualidade (índice de força<7), artefato de movimento, de segmentação ou perda de sinal excluídas	MDS clinical diagnostic

SSI = signal strength index (índice de força do sinal)

Na Tabela 2, estão informações sobre o número de participantes e de olhos, idade e sexo dos participantes, classificação nas escalas de Hoehn e Yahr e/ou UPDRS e duração da doença de todos os estudos incluídos na revisão.

O número total de participantes foi 188 indivíduos com a DP (299 olhos) e 242 indivíduos do grupo controle (400 olhos), com média da idade entre 61 e 71 anos, no grupo de pacientes com DP, e entre 59 e 70 anos, no grupo controle.

Houve predomínio de indivíduos do sexo masculino em todos os grupos de todos os estudos incluídos, exceto no estudo de Zou *et al.* (2020), em que, no grupo de participantes com

DP, houve predomínio discreto sexo feminino (16H/19M). O estudo de Kwapong *et al.* (2018) não relatou informações quanto ao sexo dos participantes.

Nos três estudos que informaram a classificação de Hoehn e Yarh, os pacientes estavam no estágio 2; e nos 4 estudos que especificaram a duração da doença, a média foi entre 3,2 e 3,84 anos.

Tabela 2. Características dos participantes dos estudos incluídos

Autor / ano	Nº participantes (olhos)		Idade em anos (Média ± DP)		Sexo (H/M)		Hoehn e Yarh	UPDRS	Duração doença (anos)
	DP	Controle	DP	Controle	DP	Controle			
Kwapong <i>et al.</i> , 2018	38 (49)	28 (34)	61.18 ± 5.74	62.95 ± 7.97	-	-	-	-	3.84 ± 2.80
Shi <i>et al.</i> , 2019	25 (50)	25 (50)	61.90 ± 7.60	59.00 ± 5.80	13/ 12	13/ 12	2.2 ± 1.0	-	3.70 ± 2.40
Zou <i>et al.</i> , 2020	35 (35)	35 (35)	61.86 ± 5.46	60.20 ± 6.75	16/ 19	20/ 15	2 [1,2]	-	3.20 ± 2.00
Rascunà <i>et al.</i> , 2020	21 (41)	17 (33)	61.50 ± 6.50	65.10 ± 10.70	12/ 9	9/ 8	1.9 ± 0.4	25.0 ± 6.9	2.30 ± 1.20
Robbins <i>et al.</i> , 2020	69 (124)	137 (248)	71.70 ± 7.00	70.90 ± 6.70	39/ 30	77/ 60	-	-	-

DP = Doença de Parkinson

Três estudos utilizaram o aparelho de OCTA Optovue e 2 estudos, o aparelho da Zeiss. Informações sobre o aparelho de OCTA utilizado, tamanho do *scan*, parâmetros avaliados com OCTA e correções dos dados se encontram na Tabela 3. A nomenclatura dos parâmetros avaliados com OCTA são diferentes em cada estudo, a depender do aparelho utilizado e também da definição de cada autor.

Kwapong *et al.* (2018) fizeram uso do aparelho Optovue e relataram dados sobre a densidade microvascular (VD) do plexo capilar superficial da retina (SRCP), estendido de 3 µm abaixo da membrana limitante interna (INL) até 15 µm abaixo da camada plexiforme interna (IPL); e do plexo capilar profundo da retina (DRCP), de 15 a 70 µm abaixo da IPL. As medidas foram calculadas na zona anular total de 2,5 mm de diâmetro (TAZ) após a exclusão

do FAZ (0,6 mm de diâmetro) e nos quatro quadrantes parafoveais: superior (S), temporal (T), inferior (I) e nasal (N) desse anel circular.

Shi *et al.* (2019) também utilizaram o aparelho Optovue e avaliaram o plexo capilar superficial e profundo com as mesmas especificações e nas mesmas regiões do estudo de Kwapong *et al.* (2018). A densidade microvascular (VD) foi nomeada como densidade do esqueleto capilar, correspondendo à porcentagem de pixels com microvasos esqueletizados. Também foram avaliados dados sobre a perfusão vascular da retina, que seria a densidade de perfusão capilar (PD), calculada como a porcentagem de pixels com sinal de fluxo, e a complexidade capilar (CC), que é uma medida quantitativa com base em um método de contagem de caixa.

Zou *et al.* (2020) utilizaram o aparelho da Zeiss e avaliaram a VLD, VPD e a zona avascular foveal (FAZ), do plexo vascular superficial, entre a membrana limitante interna e a camada plexiforme interna. O estudo definiu a densidade do comprimento vascular (VLD) como o comprimento total da vasculatura perfundida, e densidade de perfusão vascular (VPD), como a área total da perfusão vascular por unidade de área em uma região medida. Esses parâmetros foram calculados separadamente em várias regiões: central (diâmetro de 1 mm), anel interno (diâmetro de 1-3 mm), anel externo (região de 3-6 mm de diâmetro) e total (6 mm de diâmetro). Na FAZ, foram avaliados área, perímetro e índice circularidade, que é uma medida da forma da FAZ, onde 1 indica uma forma circular e 0 indica uma forma irregular.

Rascunà *et al.* (2020), através do aparelho da Optovue, avaliaram a densidade microvascular (VD) do plexo capilar superficial e plexo capilar profundo nas seguintes regiões: área total, fóvea, área parafoveal, e os dois hemisférios, superior e inferior.

Robbins *et al.* (2020) fizeram uso do aparelho da Zeiss e relataram dados sobre densidade vascular (VD), densidade de perfusão (PFD), zona avascular foveal e índice de vascularidade da coroide (IVC). A densidade vascular foi definida como o comprimento total da vasculatura perfundida por unidade de área na região de medição. A densidade de perfusão foi definida como uma porcentagem da área perfundida por unidade de área em uma região de medição. Todos os parâmetros foram avaliados no plexo capilar superficial, definido entre o limite interno da membrana limitante interna e o limite externo da camada plexiforme interna. Os limites da FAZ foram calculados automaticamente e, em seguida, revisados manualmente

para corrigir limites imprecisos ou excluir aqueles que não puderam ser corrigidos. As regiões medidas foram aquelas utilizadas no ETDRS, assim como no estudo de Zou *et al.* (2020).

Apenas 2 estudos utilizaram dados corrigidos. Kwapong *et al.* (2018) corrigiram dados com relação à idade e pressão intraocular (PIO), enquanto Rascunà *et al.* (2020) realizaram correções com relação à idade, sexo e hipertensão.

Tabela 3. Características da OCTA em cada estudo incluído

Autor/ Ano	Aparelho de OCTA	Scan (mm ²) Mácula	Scan (mm) NO	Parâmetros avaliados com OCTA	Correção
Kwapong <i>et al.</i> , 2018	Optovue	3	-	VD TAZ, S, I, N e T (Superficial, profundo e total)	Idade PIO
Shi <i>et al.</i> , 2019	Optovue	3 (OCTA) 6 (OCT)	-	VD, PD e CC TAZ, S, I, N e T (Superficial e profundo)	-
Zou <i>et al.</i> , 2020	Zeiss	6	3.64 (OCT)	VLD, VPD Central, anel interno, anel externo e total FAZ Área, perímetro e circularidade	-
Rascunà <i>et al.</i> , 2020	Optovue	3 (OCTA) 6 (OCT)	4.5 (OCTA) 6 (OCT)	VD Total, S, I, fóvea e parafóvea (Superficial e profundo)	Idade Sexo hipertensão
Robbins <i>et al.</i> , 2020	Zeiss	6	3.46 (OCT)	VD e PFD Anel interno, anel externo e total FAZ Área	-

VD=densidade vascular ou microvascular; PD/VPD/PFD=densidade de perfusão vascular; CC=complexidade capilar; VLD=densidade de comprimento vascular; FAZ=zona avascular foveal; TAZ=zona anular total; S=superior; I=inferior; N=nasal; T=temporal.

Com relação a OCTA, dos 5 estudos incluídos na revisão, 4 apresentaram redução estatisticamente significativa ($p < 0.05$) em pelo menos um parâmetro de vascularização retiniana nos pacientes com DP, comparados com o grupo controle. Apenas o estudo de Rascunà *et al.* (2020) não encontrou diferença significativa entre os grupos (Tabela 4). Nenhum dos estudos incluídos nesta revisão avaliou a vascularização retiniana peripapilar.

Tabela 4. Resultados significativos (p<0.05) dos estudos incluídos

Autor/Ano	Resultados OCTA (DP < Controle)	Resultados OCT (DP < Controle)
Kwapong <i>et al.</i> , 2018	VD Superficial: TAZ, S, I, N, T Profunda: Ø diferença Total: TAZ, I, N, T	Espessura total: quadrantes S, N e I RNFL: quadrante inferior do anel interno GCIP: todas, exceto T do anel externo INL: S e I do anel interno HFL + ONL: S e T do anel externo e I do anel interno OS: S e T do anel externo e S, N e T do anel interno
Shi <i>et al.</i> , 2019	VD Superficial: TAZ, S, I, N, T Profunda: S, I, T PD Superficial: TAZ, S, I, N, T Profunda: Ø diferença CC Superficial: TAZ, S, I, N, T Profunda: TAZ, S e I	GCIPL TRT
Zou <i>et al.</i> , 2020	VLD Superficial: Central, anel interno e total VPD Superficial: Central, anel interno, anel externo e total FAZ Circularidade	RNFL PERIPAPILAR: quadrante temporal TMV MRT CGL-IPL
Rascunà <i>et al.</i> , 2020	Ø diferença	RNFL GCL INL OPL ONL PERIPAPILAR: Total, S, T e N
Robbins <i>et al.</i> , 2020	VD Superficial: Anel interno e total PFD Superficial: Anel interno, anel externo e total	Área coroidal total (DP > controle) Área coroidal luminal (DP > controle) CVI% (DP< controle)

DP=Doença de Parkinson; VD=densidade vascular ou microvascular; PD/VPD/PFD=densidade de perfusão vascular; CC=complexidade capilar; VLD=densidade de comprimento vascular; FAZ=zona avascular foveal; TAZ=zona anular total; S=superior; I=inferior; N=nasal; T=temporal; RNFL=camada de fibras nervosas da retina; GCIP/GCIPL/GCL-IPL=camada de células ganglionares e camada plexiforme interna; INL=camada nuclear interna; HFL= camada de fibras de Henle; ONL=camada nuclear externa; OS=segmento externo das células fotorreceptoras; TRT=espessura da retina total; TMV=volume total macular; MRT=espessura da retina macular; OPL=camada plexiforme externa; CVI= índice de vascularidade da coroide.

Com relação ao OCT, os dados revelam alterações em todos os estudos avaliados. Nos 4 estudos que avaliaram espessura das camadas da retina na área macular, os achados demonstram redução da espessura (p<0.05) no grupo de pacientes com DP, comparados com o

grupo controle. Os 2 estudos que avaliaram a espessura da retina peripapilar também evidenciaram redução da mesma no grupo de pacientes com DP. E o estudo de Robbins *et al.* (2020), que avaliou parâmetros da coroide, encontrou as áreas coroidal total e luminal aumentadas, e o índice de vascularidade da coroide reduzido no grupo de pacientes com DP (Tabela 4).

A correlação OCTA x OCT e correlação OCTA/OCT x doença (duração e/ou gravidade), encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5. Correlações dos estudos incluídos

Autor/ Ano	Correlação OCTA x OCT	OCTA/OCT x Doença
Kwapong <i>et al.</i> , 2018	DP: + entre espessura da GCIP e VD superficial na TAZ DP: + entre espessura da GCIP no quadrante inferior e VD do quadrante inferior	Não
Shi <i>et al.</i> , 2019	DP: - entre CC do plexo superficial e espessura da GCIP	DP: - Complexidade capilar do quadrante inferior e duração
Zou <i>et al.</i> , 2020	OCT + OCTA = diagnóstico da DP (AUC>0.8) VLD anel interno + espessura TMV VLD anel interno + espessura MRT VPD anel interno + espessura TMV VPD anel interno + espessura MRT	-
Rascunà <i>et al.</i> , 2020	DP: + entre espessura da RNFL, GCL, INL e VD superficial e profunda	Não
Robbins <i>et al.</i> , 2020	-	-

DP=Doença de Parkinson; VD=densidade vascular ou microvascular; PD/VPD/PFD=densidade de perfusão vascular; CC=complexidade capilar; VLD=densidade de comprimento vascular; TAZ=zona anular total; RNFL=camada de fibras nervosas da retina; GCIP=camada de células ganglionares e camada plexiforme interna; GCL=camada de células ganglionares; INL=camada nuclear interna; TMV=volume total macular; MRT=espessura da retina macular.

O estudo de Kwapong *et al.* (2018) encontrou, no grupo de DP, correlação positiva entre a espessura da camada de células ganglionares/plexiforme interna (GCIP) e a densidade microvascular superficial na zona anular total, bem como entre a espessura da GCIP no quadrante inferior e a densidade microvascular no quadrante inferior.

O estudo de Shi *et al.* (2019) encontrou correlação negativa entre a complexidade capilar do plexo superficial e a espessura da GCIP. No estudo de Rascunà *et al.* (2020) se observou correlação positiva entre a espessura da camada de fibras nervosas peripapilar, a camada de células ganglionares, a camada nuclear interna e as densidades de perfusão vascular superficial

e profunda. O estudo de Zou *et al.* (2020) demonstrou aumento da acurácia do diagnóstico da DP com a associação de parâmetros de OCT e OCTA (VPD e VLD), no anel interno.

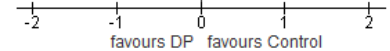
Com relação aos parâmetros da doença, como estágio e duração, apenas o estudo de Shi *et al.* (2019) encontrou correlação negativa entre a complexidade capilar do quadrante inferior e a duração da doença.

Na tabela 6, encontra-se a metanálise de 4 estudos, onde foram sumarizados os dados da média e desvio padrão da densidade vascular superficial da região da parafóvea, pois foi o único parâmetro medido pela OCTA em concordância nesses estudos. O estudo de Zou *et al.* (2020) não foi incluído nessa fase de análise quantitativa, pois o parâmetro da densidade de perfusão nessa região não foi descrito em média e desvio padrão, e sim em mediana.

A metanálise evidenciou redução da densidade vascular superficial da região foveal no grupo dos pacientes com DP (diferença padronizada das médias = -0.53, IC 95% [-1.04, -0.02], $p = 0.04$ e Efeito total $Z = 2.04$), contudo foi observada alta heterogeneidade dos estudos, com $i^2 = 87\%$ (Tabela 6).

Tabela 6. Metanálise - Densidade Vascular do Plexo Capilar Superficial Zona Parafoveal

Study or Subgroup	DP			HC			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total				
Kwapong et al, 2018	59.63	2.95	49	62.23	3.31	34	23.8%	-0.83 [-1.29, -0.37]	2018	
Shi et al, 2019	0.06	0.003	50	0.063	0.002	50	24.4%	-1.17 [-1.59, -0.74]	2019	
Rascunã et al, 2020	47	4.5	41	46.1	4.3	33	23.8%	0.20 [-0.26, 0.66]	2020	
Robbins et al, 2020	17.17	1.74	124	17.75	1.68	248	28.0%	-0.34 [-0.56, -0.12]	2020	
Total (95% CI)			264			365	100.0%	-0.53 [-1.04, -0.02]		
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.23$; $\chi^2 = 22.30$, $df = 3$ ($P < 0.0001$); $I^2 = 87\%$										
Test for overall effect: $Z = 2.04$ ($P = 0.04$)										



DP=Doença de Parkinson; HC=controles saudáveis; Mean=média; SD=desvio padrão; Std. Mean Difference=diferença padronizada da média; Weight=peso; CI=intervalo de confiança.

O risco de viés de publicação dos estudos incluídos para metanálise foi avaliado através do gráfico em funil (Figura 6), que revelou discreta assimetria. Entretanto, como a quantidade de estudos incluídos foi menor do que 10, não pode ser considerado um modelo confiável. Por isso, a qualidade de cada estudo e risco de viés também foram avaliados através da Escala Newcastle-Ottawa (Tabela 7).

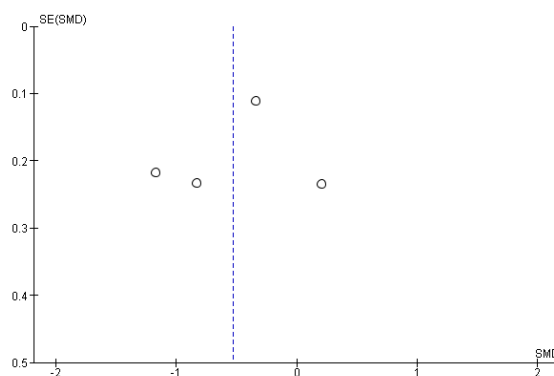


Figura 6. Gráfico em Funil

Tabela 7. Newcastle-Ottawa: Escala de avaliação de qualidade

Autor / ano	Seleção		Compar.		Exposição		Taxa não resp.	Total
	Caso	Repres.	Seleção Controle	Controle	Determ exp.	Mesmo método		
Kwapong <i>et al.</i> , 2018	*	-	-	*	**	*	*	7/9
Shi <i>et al.</i> , 2019	*	-	-	*	-	*	*	4/9
Zou <i>et al.</i> , 2020	*	*	-	-	-	*	*	4/9
Rascunà <i>et al.</i> , 2020	*	-	-	-	**	*	*	6/9
Robbins <i>et al.</i> , 2020	*	-	*	*	-	*	*	6/9

A qualidade da evidência foi avaliada através do sistema GRADE e foi observada a presença de 3 fatores que diminuíram a evidência: limitações metodológicas, inconsistência e viés de publicação. Dessa forma, a qualidade da evidência desta revisão, que iniciou a classificação como baixa, por avaliar estudos observacionais, foi considerada muito baixa, limitando a confiança na estimativa do efeito. A avaliação de todos os estudos está demonstrada na Figura 7.

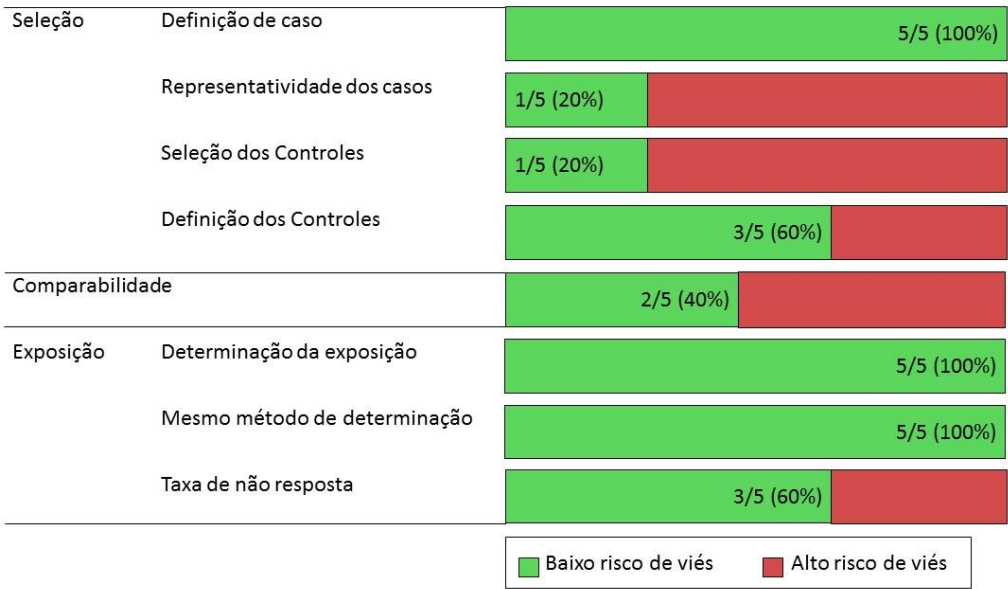


Figura 7. Avaliação do Risco de Viés de todos os estudos

4. DISCUSSÃO

Nesta revisão, foram encontrados 5 estudos publicados que preencheram os critérios do protocolo de pesquisa. Dentre eles, 4 demonstraram redução de parâmetros de densidade vascular retiniana nos pacientes com DP. A metanálise incluiu 4 estudos e demonstrou redução estatisticamente significativa na densidade do plexo vascular superficial na região parafoveal, favorecendo o diagnóstico da doença, contudo o índice de heterogeneidade dos estudos foi elevado. Com relação aos parâmetros de OCT, dos 4 estudos que avaliaram a espessura das camadas da retina central, todos demonstraram redução estatisticamente significativa em pelo menos uma delas.

Os sintomas não motores da DP aparecem em uma fase mais inicial, antes dos sintomas motores clássicos, por isso vêm sendo alvo de inúmeros estudos. Há alguns anos, exames das funções visuais, especialmente a sensibilidade ao contraste, já demonstravam alterações nesses pacientes (Regan & Neima, 1984; Ridder *et al.*, 2017). Todavia, recentemente, com o advento da tecnologia de OCT, a avaliação estrutural vem ganhando importante interesse científico, evidenciando a redução da espessura retiniana na DP (Satue *et al.*, 2018; Mailankody *et al.*, 2019). Uma recente revisão sistemática com metanálise demonstrou que a espessura total, a espessura da camada de células ganglionares, plexiforme interna e a camada de fibras nervosas da retina central diminuiu significativamente em pacientes com DP, corroborando com os achados relacionados aos parâmetros de OCT desta revisão (Huang *et al.*, 2020).

A DP, assim como as demais doenças neurodegenerativas, tem causa multifatorial. E, nos últimos anos, a influência de fatores vasculares tem ganhado notoriedade e maior interesse científico. Em 2014, Bodis-Wollner *et al.* demonstraram, através de exame histopatológico, a presença de alfa-sinucleína e corpos de Lewy na retina desses pacientes, especificamente na camada de células ganglionares. Outro estudo, publicado em 2016, revelou o acúmulo *in vivo* de alfa-sinucleína marcada com o corante GFP (*green fluorescent protein*) na camada de células ganglionares da retina e nas bordas dos vasos sanguíneos arteriais da retina de um modelo de camundongos para DP (Price *et al.*, 2016).

Além disso, um estudo publicado por Miri *et al.* (2015), utilizando angiofluoresceinografia, havia demonstrado alterações na remodelação capilar foveal em pacientes com DP, indicando a possibilidade do estudo vascular da retina nessa doença.

Utilizando OCT, Kromer *et al.* (2016), compararam as características de contraste dos vasos retinianos e encontraram o contraste das veias retinianas significativamente menor em pacientes com DP, em comparação com os controles, indicando mudanças na morfologia dos vasos nesses pacientes. Contudo, não foi encontrada diferença com relação ao diâmetro vascular, assim como em outro estudo utilizando OCT, realizado por Gulmez *et al.* (2019).

Com a disponibilidade da OCTA e suas vantagens sobre os outros métodos de avaliação de vascularização *in vivo* (não invasivo, sem contato e relativamente fácil de ser realizado), Kwanpong *et al.* (2018) foram os pioneiros a utilizá-la em pacientes com DP, com resultados surpreendentes. Desde então, novas pesquisas começaram a ser desenvolvidas nesse sentido.

Nesta revisão sistemática, encontramos redução da densidade vascular no plexo superficial e a redução da espessura da camada de células ganglionares da retina. E essas regiões correspondem exatamente à localização onde foram encontrados corpos de Lewy no estudo histopatológico de pacientes com DP (Bodis-Wollner *et al.*, 2014).

Acresça-se, ainda, que estudos de Kwanpong *et al.* (2018) e Rascunà *et al.* (2020) encontraram correlação positiva entre a densidade microvascular da retina e a espessura retiniana; e Zou *et al.* (2020) demonstraram aumento da acurácia diagnóstica da DP, ao associar os parâmetros de OCT e OCTA, corroborando com a hipótese do mecanismo vascular na neurodegeneração, já sugerido em estudos sobre o componente vascular naquela, assim como em outras doenças neurodegenerativas (Ponnambalam & Alberghina, 2011).

Estudos recentes têm relatado casos de uma ligação potencial entre o uso de anti fator de crescimento endotelial vascular intravítreo (VEGF) com DP e demência, já que o VEGF regula vários mecanismos no sistema nervoso central, inclusive neurônios dopaminérgicos. Estas evidências fortalecem a hipótese da fisiopatologia vascular, observada através das alterações nos parâmetros vasculares da retina, demonstradas nesta pesquisa (Sulktana *et al.* 2020; Trifiró *et al.*, 2018).

O exame *in vivo* do fluxo sanguíneo cerebral e leitos capilares ainda é um desafio com as modalidades de imagem disponíveis (Li *et al.*, 2018) e há a hipótese de que a retina reproduz a neurodegeneração cerebral (Ortuño-Lizarán *et al.*, 2020), por isso, a OCTA surge como uma opção interessante para essa correlação.

Apenas o exame anatomopatológico pode fornecer certeza do diagnóstico da DP. Dessa forma, os pacientes são diagnosticados a partir de critérios clínicos, e muitas vezes já há

comprometimento funcional importante. Por isso, a investigação de biomarcadores para a doença tem ganhado grande importância e interesse científico. Uma revisão publicada por Guo *et al.* (2018) sugere o desenvolvimento de calculadoras biológicas, em que a combinação de biomarcadores poderia gerar aumento da acurácia do diagnóstico da DP, assim como foi demonstrado nesta revisão, no estudo de Zou *et al.* (2020).

Nesse sentido, esta revisão sistemática traz um panorama sobre o uso da OCTA como possível ferramenta de auxílio diagnóstico para a DP e utilização futura dos parâmetros de vascularização retiniana como marcadores biológicos da doença, combinados com os parâmetros de espessura retiniana, fornecidos pelo OCT.

Este estudo também reforça a hipótese de sinergia entre neurodegeneração e alterações vasculares na DP, contribuindo para o entendimento dos fatores envolvidos na sua patogênese, que pode possibilitar o desenvolvimento de recursos para o diagnóstico mais precoce, já que demonstrou alterações vasculares na retina ainda em um estágio inicial da doença. Em todos os estudos que evidenciaram redução dos parâmetros vasculares, o tempo de duração da doença e o estágio não eram avançados. Além disso, um conhecimento mais amplo da patogênese pode permitir a investigação de novas opções terapêuticas.

Recomendações de consenso para relatar estudos utilizando OCT foram desenvolvidas e publicadas em 2016, através de uma lista de 9 pontos que abrange aspectos considerados relevantes, como: dispositivo de aquisição, configurações de aquisição, protocolo de varredura, imagem fundoscópica, seleção de dados, análise de dados pós-aquisição, nomenclatura recomendada e análise estatística (Cruz-Herranz *et al.*, 2016) (ANEXO F).

Seria importante também o desenvolvimento de recomendações para estudos que utilizam OCTA, para que os dados possam ser avaliados com menor risco de viés e heterogeneidade, que foi uma limitação importante da nossa revisão, impossibilitando uma metanálise confiável e um nível de evidencia maior, que pudesse avaliar o uso clínico desse teste diagnóstico.

Outra limitação foi o número ainda reduzido de estudos publicados. Entretanto, como o uso da OCTA na pesquisa científica têm crescido rapidamente, uma atualização dessa revisão em dois anos pode evidenciar dados mais robustos, ou antes disso, se o número de novos estudos justificar.

Todos os estudos incluídos nesta revisão são transversais. Dessa forma, a realização de estudos longitudinais, com acompanhamento das alterações vasculares na retina a longo prazo, pode trazer mais informações e observar se a OCTA pode também evidenciar a progressão da doença.

Sugerimos aos estudos futuros a inclusão da avaliação da vascularização peripapilar nos protocolos, que já é realizada em pesquisas com OCTA e outras doenças neurodegenerativas, como o glaucoma, mas ainda não utilizada nos estudos sobre DP. Assim, mais dados sobre as alterações vasculares serão disponibilizados, com a possibilidade de novas descobertas (Liu et al., 2015).

5. CONCLUSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática demonstraram que, comparados com o grupo controle, há redução dos parâmetros de densidade vascular retiniana nos pacientes com DP, utilizando Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica, como também evidenciaram redução da espessura da retina nestes pacientes. A metanálise ficou prejudicada pela alta heterogeneidade dos dados, de modo que mais estudos com esse desenho devem ser estimulados, a fim de ampliar a coleta de informações e aumentar a confiabilidade dos resultados. A avaliação da vascularização peripapilar, que ainda não foi explorada nas pesquisas sobre DP, e a realização de estudos longitudinais podem evidenciar novos achados. Além disso, o desenvolvimento de um protocolo bem definido para o uso da OCTA se torna necessário para possibilitar a comparação de parâmetros fornecidos por diferentes fabricantes. E assim, maiores níveis de evidência poderão auxiliar a indicação da redução da densidade vascular retiniana como possível marcador biológico para a DP em um futuro próximo. Como o uso da OCTA na pesquisa científica têm crescido rapidamente, uma atualização dessa revisão em dois anos se faz necessária, ou antes disso, se o número de novos estudos justificar.

REFERÊNCIAS

- Alexoudi, A., Alexoudi, I., & Gatzonis, S. (2018). Parkinson's disease pathogenesis, evolution and alternative pathways: A review. *Revue Neurologique*, 174(10), 699-704. doi: 10.1016/j.neurol.2017.12.003
- Armstrong, R. A. (2015). Disfunção óculo-visual na doença de Parkinson. *Journal of Parkinson's disease*, 5 (4), 715–726. <https://doi.org/10.3233/JPD-150686>
- Asanad, S., Mohammed, I., Sadun, A. A., & Saeedi, O. J. (2020). OCTA in neurodegenerative optic neuropathies: emerging biomarkers at the eye-brain interface. *Therapeutic advances in ophthalmology*, 12, 2515841420950508. <https://doi.org/10.1177/2515841420950508>
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1257-1272. doi: 10.1016/s1474-4422(16)30230-7
- Barbosa et al. (2006). Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Movement Disorders*, 21(6), 800-808. Doi: 10.1002/mds.20806
- Berkowitz S., Patel S. (2020). Pilot study for neurological and retinal imaging as biomarkers for Parkinson's disease using optical coherence tomography-angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol.61, 4831. doi: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2768712>
- Bhullar, P.K., Pead, E., Thompson, A. C., Yoon, S. P., Grewal, D. S., Polascik, B., MacGillivray, T., Trucco, E., Fekrat, S. (2019). Evaluation of potential biomarkers in multimodal retinal images for diagnosis of Parkinson's disease: a pilot study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 60(9):4565. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2744095>
- Bodis-Wollner, I., Kozlowski, P. B., Glazman, S., & Miri, S. (2014). α -synuclein in the inner retina in parkinson disease. *Annals of neurology*, 75(6), 964–966. <https://doi.org/10.1002/ana.24182>
- Bouffard, M. A., & Prasad, S. (2017). Advances in Neuro-Ophthalmic Imaging. *Seminars in neurology*, 37(5), 566–579. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608765>
- Cabreira, V., & Massano, J. (2019). Parkinson's Disease: Clinical Review and Update. *Acta Médica Portuguesa*, 32(10), 661-670. doi:<http://dx.doi.org/10.20344/amp.11978>
- Connolly, B., & Lang, A. (2014). Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*, 311(16), 1670. doi: 10.1001/jama.2014.3654
- Cordeiro, M. et al. Imaging multiple phases of neurodegeneration: a novel approach to assessing cell death in vivo. *Cell Death Dis* 2010; 1:3.

- Cruz-Herranz, A., Balk, L. J., Oberwahrenbrock, T., Saidha, S., Martinez-Lapiscina, E. H., Lagreze, W. A., Schuman, J. S., Villoslada, P., Calabresi, P., Balcer, L., Petzold, A., Green, A. J., Paul, F., Brandt, A. U., Albrecht, P., & IMSVISUAL consortium (2016). The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology*, 86(24), 2303–2309. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002774>
- Davie, C. (2008). A review of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin*, 86(1), 109-127. doi: 10.1093/bmb/ldn013
- De Lau, L., & Breteler, M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535. doi: 10.1016/s1474-4422(06)70471-9
- Delenclos, M., Jones, D., McLean, P., & Uitti, R. (2016). Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S106-S110. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.048
- Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 72 p.: il. ISBN 978-85-334-2186-8
- Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Journal Of Neuropsychology*, 7(2), 193-224. doi: 10.1111/jnp.12028
- Fox, S. et al. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(S3), S2-S41. doi: 10.1002/mds.23829
- Goetz, C. (2011). The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine*, 1(1), a008862-a008862. doi: 10.1101/cshperspect.a008862
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., ... Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Grewal, D. S., Fine, H. F., & Fekrat, S. (2019). Is OCT Angiography Useful in Neurodegenerative Diseases?. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*, 50(5), 269–273. <https://doi.org/10.3928/23258160-20190503-02>
- Gulmez Sevim, D., Unlu, M., Sonmez, S., Gultekin, M., Karaca, C., & Ozturk Oner, A. (2019). Retinal vessel diameter obtained by optical coherence tomography is spared in Parkinson's

- disease. *International ophthalmology*, 39(4), 813–819. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0873-7>
- Guo, L. et al. (2018). Oculo-visual abnormalities in Parkinson's disease: Possible value as biomarkers. *Movement Disorders*, 33(9), 1390-1406. doi: 10.1002/mds.27454
- Hoehn, M., & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-427. doi: 10.1212/wnl.17.5.427
- Huang, L., Zhang, D., Ji, J., Wang, Y., & Zhang, R. (2020). Central retina changes in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 10.1007/s00415-020-10304-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10304-9>
- Hughes, A., Daniel, S., Kilford, L., & Lees, A. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(3), 181-184. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181
- Hutton, J., Morris, J., Elias, J., Varma, R. & Poston, J. Spatial contrast sensitivity is reduced in bilateral Parkinson's disease. *Neurology*. 1991;41:1200–1202.
- Irwin, D., Lee, V.M., & Trojanowski, J. (2013). Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 626-636.
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet* (London, England), 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kasumovic, A., Matoc, I., Rebic, D., Avdagic, N., & Halimic, T. (2020). Assessment of Retinal Microangiopathy in Chronic Kidney Disease Patients. *Medical archives* (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina), 74(3), 191–194. <https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.191-194>
- Khan I., Krishanswamy S., Groth D., Wijaya L., Morici M., Fraser P., Schafitzzel-Berger C., Berger I., Martins R., Verdile G. Utilising the unique multibac baculovirus protein expression system to express and generate purified gamma-secretase enzyme complex. Mechanisms, Clinical Strategies, and Promising Treatments of Neurodegenerative Diseases. 12th International Conference AD/PD Nice, France, March 18-22, 2015: Abstracts. (2015). *Neuro-degenerative diseases*, 15 Suppl 1, 1–1969. <https://doi.org/10.1159/000381736>
- Koustenis, A., Harris, A., Gross, J., Januleviciene, I., Shah, A., & Siesky, B. (2016). Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *British Journal Of Ophthalmology*, 101(1), 16-20. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309389
- Kromer, R., Boelefahr, S., Eck, B., Rahman, S., & Klemm, M. (2017). Optical Coherence Tomography-Based Scattering Properties of Retinal Vessels in Glaucoma Patients. *Current Eye Research*, 43(4), 503-510. doi: 10.1080/02713683.2017.1410179

- Krüger, R., Klucken, J., Weiss, D., Tönges, L., Kolber, P., Unterecker, S., Lorrain, M., Baas, H., Müller, T., & Riederer, P. (2017). Classification of advanced stages of Parkinson's disease: translation into stratified treatments. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria: 1996), 124(8), 1015–1027. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1707-x>
- Kwapong, W. et al. (2018). Retinal Microvascular Impairment in the Early Stages of Parkinson's Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59(10), 4115. doi: 10.1167/iovs.17-23230
- Lemmens, S., Devulder, A., Van Keer, K., Bierkens, J., De Boever, P., & Stalmans, I. (2020). Systematic Review on Fractal Dimension of the Retinal Vasculature in Neurodegeneration and Stroke: Assessment of a Potential Biomarker. *Frontiers in neuroscience*, 14, 16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00016>
- Li, Y., Choi, W., Wei, W., Song, S., Zhang, Q., Liu, J., & Wang, R. (2018). Aging-associated changes in cerebral vasculature and blood flow as determined by quantitative optical coherence tomography angiography. *Neurobiology Of Aging*, 70, 148-159. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.017
- Liu, L. et al. (2015). Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmology*, 133(9), 1045. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2225
- London, A., Benhar, I., Schwartz, M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 2013; 9:44-53.
- Lotankar, S., Prabhavalkar, K., & Bhatt, L. (2017). Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neuroscience Bulletin*, 33(5), 585-597. doi: 10.1007/s12264-017-0183-5
- Mailankody, P., Lenka, A., & Pal, P. (2019). The role of Optical Coherence Tomography in Parkinsonism: A critical review. *Journal Of The Neurological Sciences*, 403, 67-74. doi: 10.1016/j.jns.2019.06.009
- Mardin, C. Y., & Hosari, S. (2019). Optische Kohärenztomographie-Angiographie bei neuronalen Erkrankungen: Erste Erkenntnisse [Optical coherence tomography angiography in neuronal diseases: Preliminary findings]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 116(8), 714–721. <https://doi.org/10.1007/s00347-019-0883-5>
- Maresca, A., La Morgia, C., Caporali, L., Valentino, M., Carelli, V. The optic nerve: a “mito-window” on mitochondrial neurodegeneration. *Mol Cell Neurosci* 2013; 55:62-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcn.2012.08.004>
- Marsili, L., Rizzo, G., & Colosimo, C. (2018). Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Frontiers in neurology*, 9, 156. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00156>

- Massano, J., & Bhatia, K. (2012). Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(6), a008870-a008870. doi: 10.1101/cshperspect.a008870
- Michel, P. P., Hirsch, E. C., & Hunot, S. (2016). Understanding Dopaminergic Cell Death Pathways in Parkinson Disease. *Neuron*, 90(4), 675–691. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.038>
- Ming, W., Palidis, D., Spering, M., & McKeown, M. (2016). Visual Contrast Sensitivity in Early-Stage Parkinson's Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 57(13), 5696. doi: 10.1167/iovs.16-20025
- Miri, S., Shrier, E. M., Glazman, S., Ding, Y., Selesnick, I., Kozlowski, P. B., & Bodis-Wollner, I. (2015). The avascular zone and neuronal remodeling of the fovea in Parkinson disease. *Annals of clinical and translational neurology*, 2(2), 196–201. <https://doi.org/10.1002/acn3.146>
- O'Callaghan, C., & Lewis, S. (2017). Cognition in Parkinson's Disease. *International Review Of Neurobiology*, 557-583. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.002
- Onishi, A. C., & Fawzi, A. A. (2019). An overview of optical coherence tomography angiography and the posterior pole. *Therapeutic advances in ophthalmology*, 11, 2515841419840249. <https://doi.org/10.1177/2515841419840249>
- Ortuño-Lizarán, I., Sánchez-Sáez, X., Lax, P., Serrano, G. E., Beach, T. G., Adler, C. H., & Cuenca, N. (2020). Dopaminergic Retinal Cell Loss and Visual Dysfunction in Parkinson Disease. *Annals of neurology*, 88(5), 893–906. <https://doi.org/10.1002/ana.25897>
- Parkinson, J. (2002). An Essay on the Shaking Palsy. *Journal Of Neuropsychiatry*, 14(2), 223–236. doi: 10.1176/appi.neuropsych.14.2.223
- Pellegrini, M., Vagge, A., Ferro Desideri, L. F., Bernabei, F., Triolo, G., Mastropasqua, R., Del Noce, C. D., Borrelli, E., Sacconi, R., Iovino, C., Di Zazzo, A. D., Forlini, M., & Giannaccare, G. (2020). Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative Disorders. *Journal of clinical medicine*, 9(6), 1706. <https://doi.org/10.3390/jcm9061706>
- Ponnambalam, S., & Alberghina, M. (2011). Evolution of the VEGF-regulated vascular network from a neural guidance system. *Molecular neurobiology*, 43(3), 192–206. <https://doi.org/10.1007/s12035-011-8167-3>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>

- Price, D. L., Rockenstein, E., Mante, M., Adame, A., Overk, C., Spencer, B., Duong-Polk, K. X., Bonhaus, D., Lindsey, J., & Masliah, E. (2016). Longitudinal live imaging of retinal α -synuclein::GFP deposits in a transgenic mouse model of Parkinson's Disease/Dementia with Lewy Bodies. *Scientific reports*, 6, 29523. <https://doi.org/10.1038/srep29523>
- Pujari, A., Bhaskaran, K., Sharma, P., Singh, P., Phuljhele, S., Saxena, R., Azad, S.V. (2020). Optical coherence tomography angiography in neuro-ophthalmology: Current clinical role and future perspectives. *Survey of Ophthalmology*, ISSN 0039-6257, <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.10.009>.
- Qureshi, G., Ansari, A., Halawa, A., Minami, M., & Parvez, S. (1998). Cholecystokinins and their coexistence with catecholamines in cerebrospinal fluid of patients with some neurological disorders. *Biogenic Amines*, 14, 101-115.
- Rascunà C., Terravecchia C., Russo A., Mostile G., Cicero C.E., Luca A., Castellino N., Longo A., Avitabile T., Reibaldi M., Zappia M., Nicoletti A. (2019). Retinal Thickness and Microvascular Pattern in Early Parkinson's Disease. *Movement Disorder*. 34 (2). <https://doi.org/10.1002/mds.27833>
- Rascunà C., Terravecchia C., Russo A., Mostile G., Cicero C.E., Luca A., Castellino N., Longo A., Avitabile T., Reibaldi M., Zappia M., Nicoletti A. (2019). Retinal Thickness and Microvascular Pattern in Early Parkinson's Disease. *European Journal of Neurology*. 26 (1). <https://doi.org/10.1111/ene.14018>
- Rascunà, C., Russo, A., Terravecchia, C., Castellino, N., Avitabile, T., Bonfiglio, V., Fallico, M., Chisari, C. G., Cicero, C. E., Grillo, M., Longo, A., Luca, A., Mostile, G., Zappia, M., Reibaldi, M., & Nicoletti, A. (2020). Retinal Thickness and Microvascular Pattern in Early Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*, 11, 533375. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.533375>
- Regan, D. & Neima, D. Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy, ocular hypertension, glaucoma, and Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:885-889.
- Reichmann, H. (2017). Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neuroscience Bulletin*, 33(5), 526-534. doi: 10.1007/s12264-017-0159-5
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020. Available at revman.cochran.org.
- Ridder, A., Müller, M. L., Kotagal, V., Frey, K. A., Albin, R. L., & Bohnen, N. I. (2017). Impaired contrast sensitivity is associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*, 34, 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.10.006>
- Robbins, C. B., Thompson, A. C., Bhullar, P. K., Koo, H. Y., Agrawal, R., Soundararajan, S., Yoon, S. P., Polascik, B. W., Scott, B. L., Grewal, D. S., & Fekrat, S. (2020). Characterization of Retinal Microvascular and Choroidal Structural Changes in Parkinson

- Disease. *JAMA ophthalmology*, e205730. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.5730>
- Sanjari Moghaddam, H., Zare-Shahabadi, A., Rahmani, F., & Rezaei, N. (2017). Neurotransmission systems in Parkinson's disease. *Reviews In The Neurosciences*, 28(5). doi: 10.1515/revneuro-2016-0068
- Santiago, N. S. (2016). Neuroplasticidade induzida pela atividade acrobática no modelo da doença de Parkinson em ratos. Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil. https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=4230084
- Satue, M., Obis, J., Alarcia, R., Orduna, E., Rodrigo, M. J., Vilades, E., Gracia, H., Otin, S., Fuertes, M. I., Polo, V., Larrosa, J. M., Pablo, L. E., & Garcia-Martin, E. (2018). Retinal and Choroidal Changes in Patients with Parkinson's Disease Detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Current eye research*, 43(1), 109–115. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1370116>
- Seleme N., Mejia-Vergara A.J., Sultan W., Asanad S., Sadun A.A., Karanjia R.(2020).Optical Coherence Tomography Angiography in Neuroophthalmology Review. *Advances in Ophthalmology and Optometry*, 5, 187-208. <https://doi.org/10.1016/j.yaoo.2020.04.004>
- Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., Weintraub, D., Sampaio, C., & the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee (2019). Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 34(2), 180–198. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>
- Serfozo, C., Barta, A. G., Horvath, E., Sumanszki, C., Csakany, B., Resch, M., Nagy, Z. Z., & Reismann, P. (2020). Altered visual functions, macular ganglion cell and papillary retinal nerve fiber layer thickness in early-treated adult PKU patients. *Molecular genetics and metabolism reports*, 25, 100649. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100649>
- Shah, A., & Apte, R. S. (2020). Optical Coherence Tomography Angiography: A Window into Central Nervous System Neurodegeneration. *Trends in molecular medicine*, 26(10), 892–895. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.08.003>
- Shi, C., Chen, Y., Kwapong, W. R., Tong, Q., Wu, S., Zhou, Y., Miao, H., Shen, M., & Ye, H. (2020). Characterization by Fractal Dimension Analysis of the Retinal Capillary Network in Parkinson Disease. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 40(8), 1483–1491. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002641>
- Silva, M. Faria, P. Regateiro, F., Forjaz, V., Januario, C., Gonçalves, A., Castelo-Branco & M. (2005). Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways

- in Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology*. 128. 2260-71. 10.1093/brain/awh581.
- Souza, M. F. (2015). Alterações Motoras, Cognitivas e Neuroquímicas Causadas pela Administração Repetida da Deltametrina em Ratos. Biblioteca Central da Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, AL, Brasil. https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=2419598
- Stanga, P. et al. (2016). New Findings in Diabetic Maculopathy and Proliferative Disease by Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Developments in ophthalmology*. 56. 113-121. 10.1159/000442802.
- Stuart, S., Hickey, A., Galna, B., Lord, S., Rochester, L., & Godfrey, A. (2017). iTrack: instrumented mobile electrooculography (EOG) eye-tracking in older adults and Parkinson's disease. *Physiological measurement*, 38(1), N16–N31. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/38/1/N16>
- Sultana, J., Scondotto, G., Cutroneo, P. M., Morgante, F., & Trifirò, G. (2020). Intravitreal Anti-VEGF Drugs and Signals of Dementia and Parkinson-Like Events: Analysis of the VigiBase Database of Spontaneous Reports. *Frontiers in pharmacology*, 11, 315. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00315>
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal Of Neurochemistry*, 139, 318-324. doi: 10.1111/jnc.13691
- Teive, H. (1998). O papel de Charcot na doença de Parkinson. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 56(1), 141-145. doi: 10.1590/s0004-282x1998000100026
- Teive, H., Bertucci, C. & Munhoz R. Unusual motor and non-motor symptoms and signs in the early stage of Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2016, 74: 781–784.
- Trifirò, G., Marciandò, I., Cutroneo, P. M., Spina, E., Mirabelli, E., Trombetta, C. J., & Morgante, F. (2018). Long-Term Intravitreal Ranibizumab as a Potential Additional Risk Factor for Neurodegeneration in Parkinson's Disease: A Case Report. *Frontiers in pharmacology*, 9, 608. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00608>
- Tsokolas, G., Tsaousis, K. T., Diakonis, V. F., Matsou, A., & Tyradellis, S. (2020). Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative Diseases: A Review. *Eye and brain*, 12, 73–87. <https://doi.org/10.2147/EB.S193026>
- Turski, G. N., Schmitz-Valckenberg, S., Holz, F. G., & Finger, R. P. (2017). Retinale Bildgebung von Makula und Papille bei neurodegenerativen Erkrankungen [Retinal imaging of the macula and optic disc in neurodegenerative diseases]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 114(2), 114–119. <https://doi.org/10.1007/s00347-016-0412-8>

- Tysnes, O., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 124(8), 901-905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y
- Wang, L., Murphy, O., Caldito, N., Calabresi, P., & Saidha, S. (2018). Emerging Applications of Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) in neurological research. *Eye And Vision*, 5(1). doi: 10.1186/s40662-018-0104-3
- Weil, R. S., Schrag, A. E., Warren, J. D., Crutch, S. J., Lees, A. J., & Morris, H. R. (2016). Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 139(11), 2827–2843. <https://doi.org/10.1093/brain/aww175>
- Yao, X., Alam, M. N., Le, D., & Toslak, D. (2020). Quantitative optical coherence tomography angiography: A review. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 245(4), 301–312. <https://doi.org/10.1177/1535370219899893>
- Yap, T. E., Balendra, S. I., Almonte, M. T., & Cordeiro, M. F. (2019). Retinal correlates of neurological disorders. *Therapeutic advances in chronic disease*, 10, 2040622319882205. <https://doi.org/10.1177/2040622319882205>
- Zhang, J. F., Wiseman, S., Valdés-Hernández, M. C., Doubal, F. N., Dhillon, B., Wu, Y. C., & Wardlaw, J. M. (2020). The Application of Optical Coherence Tomography Angiography in Cerebral Small Vessel Disease, Ischemic Stroke, and Dementia: A Systematic Review. *Frontiers in neurology*, 11, 1009. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01009>
- Zou, J., Liu, K., Li, F., Xu, Y., Shen, L., & Xu, H. (2020). Combination of optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography increases diagnostic efficacy of Parkinson's disease. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 10(10), 1930–1939. <https://doi.org/10.21037/qims-20-460>

ANEXO A**ESCALA DE HOEHN E YAHR****Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr**

Estágio 0	Nenhum sinal da doença
Estágio 1	Doença unilateral
Estágio 1,5	Envolvimento unilateral e axial
Estágio 2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio
Estágio 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no teste do empurrão
Estágio 3	Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; capacidade para viver independentemente
Estágio 4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda
Estágio 5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda

ANEXO B

ESCALA UPDRS

MDS Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)

- Measures disease progression^{1,2}
- Combination of 4 sections:^{1,2}
 - I: Non-motor aspects of experiences of daily living
 - II: Motor aspects of experiences of daily living
 - III: Motor examination
 - IV: Motor complications
- Items are rated on a 5-point scale:^{1,2}
 - 0 = normal (no impairment/disability)
 - 1 = slight
 - 2 = mild
 - 3 = moderate
 - 4 = severe (maximum impairment/disability)

Non-motor ADL	Items include: • Cognitive impairment • Depressed mood • Hallucinations and psychosis • Anxious mood • Apathy 13 questions	I
Motor ADL	Items include: • Eating tasks • Dressing • Hygiene • Turning in bed • Walking and balance • Handwriting 13 questions	II
Motor examination	Items include: • Speech • Facial expression • Finger taps • Toe tapping • Arising from chair • Posture • Gait 18 questions	III
Motor complications	Items include: • Time spent with dyskinesia • Functional impact of fluctuations • Complexity of motor fluctuations 6 questions	IV

MDS=Movement Disorder Society

1. Goetz et al. Mov Disord 2008;23(15):2129–2170; 2. Goetz et al. Mov Disord 2007;22(1):41–47


Lundbeck Institute
Campus

(<https://institute.progress.im/en/content/history-definitions-and-diagnosis>)

ANEXO C

UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA*

Step 1. Diagnosis of Parkinsonian Syndrome

- Bradykinesia
- At least one of the following
 - Muscular rigidity
 - 4-6 Hz rest tremor
 - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction

Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease

- history of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- history of repeated head injury
- history of definite encephalitis
- oculogyric crises
- neuroleptic treatment at onset of symptoms
- more than one affected relative
- sustained remission
- strictly unilateral features after 3 years
- supranuclear gaze palsy
- cerebellar signs
- early severe autonomic involvement
- early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- presence of cerebral tumor or communication hydrocephalus on imaging study
- negative response to large doses of levodopa in absence of malabsorption
- MPTP exposure

Step 3 supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease in combination with step one

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70-100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of ten years or more

(Hughes et al, 1992)

ANEXO D

MDS CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA

MDS clinical diagnostic criteria (2015) – clinically probable Parkinson's disease

80% of true PD cases diagnosed

- Parkinsonism – bradykinesia plus either rigidity or rest tremor¹
- **Clinically probable PD:**¹
 - Absence of absolute exclusion criteria; presence of 1 or 2 'red flags' counterbalanced by equal number of supportive criteria

Absolute exclusion criteria¹

- Cerebellar signs
- Supranuclear gaze palsy
- Established diagnosis of BVFTD
- Parkinsonism restricted to the lower limbs only for >3 years
- Treatment with an antidopaminergic, or with dopamine-depletion agents
- Absence of response to levodopa
- Sensory–cortical loss
- No evidence for dopaminergic deficiency on functional imaging
- Other parkinsonism-inducing condition

Red flags¹

- Rapid deterioration of gait
- Absence of motor symptom progression over 5 years
- Early bulbar dysfunction
- Respiratory dysfunction
- Early severe autonomic failure
- Early recurrent falls due to misbalance
- Disproportionate anterocollis
- Absence of common non-motor features of disease during >5 years
- Pyramidal tract signs
- Bilateral symmetric presentation

Supportive criteria¹

- A clear and dramatic positive response to dopaminergic therapy
- Levodopa-induced dyskinesia
- Documentation of resting tremor of a limb
- A positive diagnostic test of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on scintigraphy

BVFTD=behavioural variant frontotemporal dementia; MDS=movement disorder society

1. Postuma et al. Mov Disord 2015;30(12):1591–1601

 **Lundbeck Institute**
Campus

(<https://institute.progress.im/en/content/history-definitions-and-diagnosis>)

ANEXO E

RESULTADOS DA PESQUISA NAS BASES DE DADOS

Nº	Base	Ano	Autores	Título e Resumo	Motivo	Texto completo	Motivo
1	Pubmed	2020	Tsokolas et al	R	Revisão		
2	Pubmed	2020	Pellegrini et al	R	Revisão		
3	Pubmed	2019	Mardin & Hosari.	R	Revisão		
4	Pubmed	2020	Zou et al	I		I	
5	Pubmed	2020	Rascunà et al	I		I	
6	Pubmed	2020	Kasumovic et al	R	Não estuda		
7	Pubmed	2020	Robbins et al	I		I	
8	Pubmed	2018	Kwapong et al	I		I	
9	Pubmed	2019	Shi et al	I		I	
10	Pubmed	2017	Turski et al	R	Revisão		
11	Pubmed	2020	Asanad et al	R	Revisão		
12	Pubmed	2020	Serfozo et al	R	Não estuda Parkinson		
13	Embase	2020	Rascunà et al	R	Duplicado		
14	Embase	2020	Shah & Apte	R	Revisão		
15	Embase	2020	Seleme et al	R	Revisão		
16	Embase	2020	Shi et al	R	Duplicado		
17	Embase	2020	Zou et al	R	Duplicado		
18	Embase	2020	Pellegrini et al	R	Duplicado		
19	Embase	2020	Lemmens et al	R	Revisão		
20	Embase	2020	Tsokolas et al	R	Duplicado		
21	Embase	2020	Berkowitz & Patel	I		R	Apenas Resumo
22	Embase	2020	Robbins et al	R	Duplicado		
23	Embase	2019	Rascunà et al	I		R	Apenas resumo e população estudo 5
24	Embase	2019	Rascunà et al	I		R	Apenas resumo e população estudo 5
25	Embase	2019	Bhullar et al	I		R	Apenas Resumo
26	Embase	2019	Grewal et al	R	Revisão		
27	Embase	2019	Yap et al	R	Revisão		
28	Embase	2018	Kwapong et al	R	Duplicado		
29	Embase	2017	Bouffard & Prasad	R	Revisão		
30	Embase	2015	Khan et al	R	Não estuda Parkinson		
31	Embase	1998	Quresh et al	R	Não estuda OCTA		
32	Capes	2016	Santiago	R	Não estuda OCTA		
33	Capes	2015	Souza	R	Não estuda OCTA		

ANEXO F

RECOMENDAÇÕES APOSTEL

Item	Recommendation	
1	Study protocol	Describe how many OCT operating sites and graders were included ☐
		Report the timing of OCT compared to other measurements (same day, delayed) ☐
		Describe the inclusion and exclusion criteria ☐
2	Acquisition device	For all OCT devices used, report data on:
		Manufacturer ☐
		Model ☐
		Version ☐
3	Acquisition Settings	Clearly describe the settings in which OCT scans were obtained:
		Room light conditions ☐
		Pupils dilated before examination (y/n) ☐
		Number of operators and devices ☐
4	Scanning protocol	Clearly describe the scanning protocol, including:
		Type of scan (circular, volume, star, line, other) ☐
		Location (area of interest, macula, optic nerve head, papillomacular bundle, other?) ☐
		Scan parameters (with or without eye tracking) ☐
		Volume scan: size of scan area (degrees or millimeters), number of B-scans, alignment of B-scans, number of A-scans per B-scan
		Radial scan: size of scan area (degrees or millimeters), number of B-scans, alignment of B-scans, number of A-scans per B-scan
5	Funduscopy imaging	Report other imaging modalities used in addition to OCT (funduscopy, confocal scanning laser ophthalmoscopy, retinal angiography, autofluorescence imaging) ☐
		Describe acquisition protocol, including: ☐
		Excitation wavelength ☐
		Filter sets ☐
		Number of frames averaged (if applicable) ☐
6	Postacquisition data selection	Describe image selection process, including: ☐
		Quality control criteria (i.e., OSCAR-IB ¹⁷ or other criteria) ☐
		Postacquisition discard (number and criteria) ☐
		Eye selection strategy (if applicable) ☐
7	Postacquisition analysis	Describe all postacquisition steps:
		Software used for processing scans and segmentation (may be different from acquisition software) ☐
		Which individual retinal layers were segmented/included ☐
		Method of segmentation (automated, semiautomated, or manually) ☐
		How potential bias was addressed in the case of manual segmentation (masking) ☐
8	Nomenclature and abbreviations	Grid used for data extraction (size, shape, selected sections) ☐
		Define:
		Anatomical structures analyzed ☐
9	Statistical approach	Units of provided measurements (e.g., volume or thickness) ☐
		Describe:
		Statistical models used for the analyses of OCT data ☐
		Whether data were analyzed by eye or by patient ☐

Abbreviation: OCT = optical coherence tomography.

(Cruz-Herranz et al, 2016)