

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Validade e reprodutibilidade das medidas microvasculares da retina
no ELSA-Brasil**

William Jones Dartora

Orientador: Prof. Dra. Vivian Cristine Luft

Porto Alegre, janeiro de 2017.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Validade e reprodutibilidade das medidas microvasculares da retina
no ELSA-Brasil**

William Jones Dartora

Orientador: Prof. Dra. Vivian Cristine Luft

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil
2017

CIP - Catalogação na Publicação

Dartora, William Jones

Validade e reprodutibilidade das medidas
microvasculares da retina no ELSA-Brasil / William
Jones Dartora. -- 2017.

122 f.

Orientadora: Vivian Cristine Luft.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-
RS, 2017.

1. Calibre dos Vasos da Retina. 2.
Reprodutibilidade. 3. Validade. 4. Concordância Intra-
avaliador. 5. Concordância Inter-avaliadores. I.
Luft, Vivian Cristine, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Cristina Rolim Neumann, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Alvaro Vigo, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Marcelo Krieger Maestri, Departamento de Oftamologia e Otorrinolaringologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

MENSAGEM

“Aprende que o tempo não é algo que possa voltar. Portanto, plante seu jardim e decore sua alma, em vez de esperar que alguém lhe traga flores”.

(William Shakespeare)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu pai Pedro e minha mãe Cleni, que sempre me deram educação e apoio, incentivo e amor; sempre me fizeram crescer com a esperança de batalhar pelo meu melhor para que no futuro colhesse os frutos de um esforço e dedicação.

Agradeço as minhas irmãs Paloma e Evelyn, pela força e carinho que sempre me deram. Ao meu sobrinho Enzo, pela pureza e alegria.

Agradeço a minha namorada Krista, pela atenção, paciência, incentivo e carinho sempre demonstrados.

Agradeço todos meus amigos, que sempre estiveram me aguentando, e fazem parte da construção deste trabalho. Também agradeço as meninas da secretaria do PPG, por toda a disponibilidade e auxílio prestados.

Agradeço aos meus colegas de mestrado, pelas experiências vividas juntos, sofrimentos, cafés, risadas e conquistas juntos alcançadas.

Agradeço a minha orientadora Vivian Cristine Luft, por acreditar em meu empenho e dedicação na elaboração deste trabalho; agradeço pela amizade de sempre, pelos bons momentos e por todo o conhecimento a mim transmitido.

Aos professores Bruce Bartholow Duncan e Maria Inês Schmidt, pela oportunidade de trabalhar no ELSA-Brasil.

Ao professor Lloyd E. Chambless (Woody), da University of North Carolina em Chapel Hill, pela oportunidade de trabalhar junto, conhecimento transmitido e auxílio estatístico em minhas análises.

Também agradeço aos meus entes que já se foram, mas que fizeram parte da minha vida, da minha educação e fazem parte das minhas lembranças.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	9
RESUMO	10
ABSTRACT	13
LISTA DE QUADROS	15
LISTA DE TABELAS	16
LISTA DE FIGURAS	17
LISTA DE SUPLEMENTOS	18
1. APRESENTAÇÃO	19
2. INTRODUÇÃO	20
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	22
Conceitos gerais	22
Erro	22
Sistemático ou Viés	22
Aleatório	23
Controle de qualidade.....	23
Medidas de Validade	23
Medidas de Reprodutibilidade	24
Coeficiente de Concordância.....	24
Kappa.....	24
ICC.....	25
Bland-Altman.....	26
Medidas pareadas	27
Teste-t para medidas pareadas (teste paramétrico)	27
Teste de Wilcoxon (teste não-paramétrico)	28
Retinografia	28
Medida microvascular da retina.....	29
Interactive Vessel Analysis (IVAN)	31
4. OBJETIVOS	51
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
6. ARTIGO.....	82
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	114

8. ANEXOS 115

ABREVIATURAS E SIGLAS

DCNT - Doenças Crônicas Não Transmissíveis

CRAE - Equivalente da Arteríola Central da Retina

CRVE - Equivalente da Vênula Central da Retina

AVR - Razão Arteríola e Vênula

SIVA - *Singapore I Vessel Assessment*

IVAN - *Interactive Vessel Analysis*

ARIC - *Atherosclerosis Risk in Communities Study*

BDES - *Beaver Dam Eye Study*

CHS - *Cardiovascular Health Study*

MESA - *The Mult-Ethnic Study of Atherosclerosis*

BMES - *Blue Moutains Eye Study*

ELSA-Brasil - Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Brasil

CCI - Coeficiente de Correlação Intraclasse

ICC - *Intraclass Correlation Coefficient*

ANOVA - Análise de variância

IC - Intervalo de Confiança

SCORM - *Singapore Cohort Study of the Risk Factors for Myopia*

SiMES - *Singapore Malays Eye Study*

AVC - Acidente Vascular Cerebral

IMC - Índice de Massa Corporal

RESUMO

Introdução

Medidas microvasculares da retina podem contribuir para o entendimento de alterações no sistema vascular na fisiopatologia das doenças crônicas não transmissíveis, sendo obtidas por procedimento não-invasivo e de relativa simples aferição.

Objetivo

Avaliar a acurácia (validade) de medidas microvasculares da retina realizadas por aferidores do ELSA-Brasil em imagens de retinografia recebidas de centro de leitura especializado dos Estados Unidos (padrão-ouro), e a reprodutibilidade de medidas microvasculares da retina na população do ELSA-Brasil.

Métodos

Para avaliação de validade, foram recebidas 25 imagens de retinografia e respectivas leituras do Departamento de Oftamologia da Universidade de Wisconsin (padrão-ouro), sendo cada uma dessas imagens lidas por 5 aferidores do ELSA-Brasil. Para avaliação de reprodutibilidade, foram selecionadas 105 imagens (21 imagens de 5 aferidores), de um total de 12.257 retinografias obtidas de 2010 a 2012 no ELSA-Brasil. Cada imagem foi lida pelo mesmo avaliador e por outro aferidor posteriormente, totalizando 315 leituras. Todas medidas foram realizadas através do software Interactive Vessel Analysis (IVAN). As diferenças entre as leituras foram avaliadas através de gráficos de Bland-Altman e Teste-t pareado. A reprodutibilidade dos aferidores do ELSA-Brasil foi também avaliada através do coeficiente de correlação intraclassa (CCI).

Resultados

A diferença média entre leituras realizadas pelo padrão-ouro e aferidores do ELSA-Brasil foi de 0,16 (IC95% -0,17 a 0,50, $p=0,31$) μm para espessura das arteríolas (CRAE), de -0,21 (IC95% -0,56 a 0,14, $p=0,22$) μm para espessura das vênulas (CRVE) e de 0,0005 (IC95% -0,008 a 0,009, $p=0,55$) para razão arteríola/vênula (AVR). Os valores médios da amostra de reprodutibilidade do ELSA-Brasil foram de $144,7\pm 15,5\mu\text{m}$, $219,4\pm 24,7\mu\text{m}$ e $0,65\pm 0,08$ para CRAE, CRVE e AVR, respectivamente. O CCI intra-avaliador foi de 0,76 (IC95% 0,67 a 0,83) para CRAE, 0,91 (IC95% 0,87 a 0,94) para CRVE e 0,68 (0,56 – 0,77) para AVR. O CCI inter-avaliadores foi de 0,76 (IC95% 0,67 a 0,83) para CRAE, 0,90 (IC95% 0,86 a 0,93) para CRVE e 0,69 (IC95% 0,58 a 0,78) para AVR.

Conclusão

Foram consideradas válidas as medidas microvasculares da retina em comparação ao padrão-ouro, não havendo diferenças estatisticamente significativas. O estudo demonstrou uma boa reprodutibilidade intra e inter-avaliadores no ELSA-Brasil.

Palavras-chave: Calibre dos Vasos da Retina, Reprodutibilidade, Validade, Concordância Intra-avaliador, Concordância Inter-avaliadores.

ABSTRACT

Introduction

Microvascular measurements of the retina may contribute to understand changes in the vascular system in the physiopathology of chronic non-communicable diseases, being obtained by a non-invasive procedure and a relative simple measurement.

Objective

To evaluate the accuracy (validity) of microvascular retinal measures performed by ELSA-Brasil graders on retinography images received from a specialized reading center in the United States (gold standard), and the reproducibility of retinal microvascular measures in the ELSA-Brasil population.

Methods

For the validity evaluation, 25 retinography images and respective measures of the Department of Ophthalmology of the University of Wisconsin (gold standard) were received, each of these images being measured by 5 ELSA-Brasil graders. For the reproducibility evaluation, 105 images (21 images of 5 graders) were selected from a total of 12,257 retinographies obtained from 2010 to 2012 in ELSA-Brasil. Each image was read by the same grader and by another grader later, totaling 315 readings. All measurements were performed using Interactive Vessel Analysis software (IVAN). Differences between readings were assessed through Bland-Altman graphs and paired T-test. The reproducibility of ELSA-Brasil readers was also assessed using intraclass correlation coefficient (ICC).

Results

The mean difference between readings performed by the gold standard and ELSA-Brasil graders was 0.16 (95% CI -0.17 to 0.50, $p = 0.31$) μm for arterioles caliber (CRAE), -0.21 (95% CI -0.56 to 0.14, $p = 0.22$) μm for venules caliber (CRVE) and 0.0005 (95% CI -0.008 to 0.009, $p = 0.55$) for Arteriole/Venule ratio (AVR). The mean values of the ELSA-Brasil reproducibility sample were $144.7 \pm 15.5\mu\text{m}$, $219.4 \pm 24.7\mu\text{m}$ and 0.65 ± 0.08 for CRAE, CRVE and AVR, respectively. The intra-grader ICC was 0.76 (95% CI 0.67 to 0.83) for CRAE, 0.91 (95% CI 0.87 to 0.94) for CRVE and 0.68 (0.56-0, 77) for AVR. The inter-graders ICC was 0.76 (95% CI 0.67 to 0.83) for CRAE, 0.90 (95% CI 0.86 to 0.93) for CRVE and 0.69 (95% CI 0.58 to 0.78) for AVR.

Conclusion

The retinal microvascular measurements were considered valid in comparison to the gold standard, with no statistically significant difference. The study showed good intra and inter-graders reproducibility in ELSA-Brasil.

Keywords: Retinal Vessel Caliber, Reliability, Validity, Intragrader Agreement, Intergrader Agreement.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Estudos que avaliaram a associação entre medidas microvasculares da retina com alterações metabólicas e doenças crônicas nos últimos anos..... 32

Quadro 2: Estudos que avaliaram reprodutibilidade de medidas microvasculares da retina com a fórmula de Parr-Hubbard e revisão de Knudtson..... 50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Medidas microvasculares da retina aferidas no Departamento de Oftamologia da Universidade de Wisconsin (padrão-ouro) e realizadas no ELSA-Brasil (n=25).	100
Tabela 2. Caracterização da amostra de reprodutibilidade de medidas microvasculares da retina do ELSA-Brasil, segundo variáveis sócio-demográficas e de saúde (n=105).	101
Tabela 3. Distribuição das medidas microvasculares da retina na amostra de reprodutibilidade (n=105) e na totalidade do ELSA-Brasil (n=12.257).	102
Tabela 4. Reprodutibilidade intra-avaliador e inter-avaliadores de medidas microvasculares da retina no ELSA-Brasil (n=105).	103

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Diferença das medidas microvasculares da retina entre aferidores do ELSA-Brasil vs. padrão-ouro. Linhas tracejadas indicam $\pm 1,96$ desvio padrão da diferença média, indicada pela linha preta. 104
- Figura 2:** Diferença das medidas microvasculares da retina intra-avaliador e inter-avaliadores. Linhas tracejadas indicam $\pm 1,96$ desvio padrão da diferença média, indicada pela linha preta..... 105

LISTA DE SUPLEMENTOS

Suplemento 1 – Coeficiente de correlação intraclasse proposto por Dr. Lloyd E. Chambless.	106
---	-----

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Validade e Reprodutibilidade das medidas microvasculares da retina no ELSA-Brasil”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 26 de janeiro de 2017. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

Em 2012 cerca de 38 milhões de mortes no mundo foram atribuídas às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), representando 68% da mortalidade (WHO 2014).

Um estudo quantificou a transição epidemiológica no período de 1990 a 2015 em 195 países, demonstrando que a taxa bruta de anos de vida ajustados por incapacidade para as DCNT mantiveram-se constantes até o ano de 2010, logo após passando por uma pequena queda quando ajustada a idade da população (Kassebaum et al. 2016).

No Brasil, ano de 2007, 72% das mortes foram atribuídas às DCNT (Schmidt, MI et al. 2011). Dentre as DCNT encontram-se a hipertensão arterial, o diabetes e algumas outras complicações metabólicas. Em um estudo sobre o Diabetes autorreferido no Brasil no ano de 2013, a doença foi reportada por 6,2% dos entrevistados (Brasil 2014). Essas doenças podem causar danos microvasculares refletidos em anormalidades na espessura dos vasos da retina (Hubbard et al. 1999; Yip et al. 2015).

A espessura dos vasos da retina pode ser medida através de imagens de retinografia (Tan Nguyen et al. 2016), por meio de fórmulas matemáticas (Hubbard et al. 1999; Ikram et al. 2004; Ikram et al. 2006). O Equivalente da Arteriola Central da Retina (CRAE) e o Equivalente da Vênula Central da Retina (CRVE) são utilizados para representar o calibre médio arteriolar e venular do olho (Cheung et al. 2007). Parr e Spears (1974) (Parr and Spears 1974), estruturaram uma fórmula para a avaliação da espessura do CRAE, que posteriormente foi modificada por Hubbard, para que fosse possível o cálculo também do CRVE e obter Razão Arteriola e Vênula da retina (AVR) ou chamada de Razão A/ V (Hubbard et al. 1999; Ikram et al. 2006), posteriormente revisada por Knudtson (Knudtson et al. 2003). A fórmula de Parr-Hubbard vem sendo utilizada para sintetizar os diâmetros de arteríolas e vênulas da retina a partir de fotografias de fundo de olho, retinografia (Nakagawa et al. 2014; Pathai et al. 2012). São utilizados para determinar estes valores de espessura dos vasos da retina softwares

semi-automatizados chamados de computador-assistente. Alguns estudos utilizam softwares como por exemplo o Singapore I Vessel Assessment (SIVA) e o Interactive Vessel Analysis (IVAN).

Segundo Nguyen et al. (2008) o CRAE pode ser maior em indivíduos com diabetes em comparação aos que não possuem (Tan Nguyen et al. 2016), e o CRVE maior de acordo com a gravidade de retinopatia em pacientes com diabetes (Wong et al. 2006). Outros estudos demonstraram que a espessura da arteríola é menor em indivíduos com pressão arterial mais alta (Henderson et al. 2001; Wong et al. 2003b).

O uso da avaliação de retinografias com softwares automatizados vem sendo realizada por diversos estudos, como o Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), o Beaver Dam Eye Study (BDES), Rotterdam Study, o Cardiovascular Health Study (CHS), o The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), The Hoorn Study, Funagata Study e o Blue Mountains Eye Study (BMES) (Beaglehole, R., Bonita, R. and Kjellström 2006; Van Hecke et al. 2006; Hubbard et al. 1999; Kawasaki et al. 2006; Klein et al. 1997; Klein et al. 1993; Wong et al. 2006; Wong et al. 2004; Wong et al. 2003c; Yu T, Mitchell P., Berry G., Li W. 1998).

A medida microvascular da retina é um método que pode auxiliar muito para que se entenda as alterações do sistema vascular das doenças, pelo fato de não ser um procedimento invasivo e de simples aferição (Broe et al. 2014). Muitos estudos tem demonstrado que através da medida microvascular da retina pode-se observar uma série de fatores de risco, sejam sistêmicos, ambientais ou genéticos (Sun et al. 2009). No entanto, medidas de controle de qualidade são necessárias para garantir acurácia e precisão, para assim viabilizar o estudo dessas associações. A reprodutibilidade, confiabilidade ou repetibilidade de um método pode ser definida como a consistência dos resultados quando o exame se repete, e a validade do mesmo refere-se ao grau em que um teste é capaz de determinar o verdadeiro valor que está sendo medido (Aquino et al. 2012; Lotufo 2013; Parr and Spears 1974).

Nesse sentido, o propósito deste estudo foi avaliar a validade e reprodutibilidade das medidas microvasculares da retina no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) através do instrumento de avaliação IVAN.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Conceitos gerais

Em estudos epidemiológicos o que se busca apresentar são dados de prevalência, incidência e associações. É fundamental que se minimizem os erros para que se mantenha uma alta acurácia e precisão dos métodos realizados e assim consiga-se manter a qualidade das medidas realizadas no estudo.

Erro

Para que se evitem erros de aferição, protocolos permitem medidas mais precisas e acuradas (livres de erro sistemático), melhorando o estudo de associações e a inferência causal envolvendo aferições (Hulley et al. 2008).

Sistemático ou Viés

“A palavra viés no português, tem significado de 1. Linha, trajetória ou direção oblíqua,... 4. Distorção ou tortuosidade na maneira de observar, de julgar ou de agir” (Priberam 2013).

Em epidemiologia, vieses são erros metodológicos no planejamento ou condução da pesquisa. São distorções de um resultado (Schmidt, M. I., Duncan, B. B. and Lopes 2014), sendo em qualquer momento da inferência uma tendência de produzir resultados que se afastem dos verdadeiros valores (Murphy 1997).

Aleatório

Também chamado de variação aleatória (Fletcher, 2006), o erro aleatório expressa a probabilidade de que os achados em um estudo tenham se dado somente pelo acaso (Schmidt, M. I., Duncan, B. B. and Lopes 2014). Diferente do viés, o erro aleatório tende a expressar valores não somente para uma direção (Fletcher, 2006).

Controle de qualidade

Com o propósito de corrigir os erros e discrepâncias durante a coleta de dados, o controle de qualidade é definido ainda antes do processo de coleta de dados (Szklo and Nieto 2007).

A validade e a reprodutibilidade são medidas de controle de qualidade, e servem para que se busque manter a acurácia e a precisão das aferições realizadas no estudo, controlando assim os erros aleatórios e sistemáticos.

Medidas de Validade

O conceito de validade ou acurácia em epidemiologia refere-se à ausência de viés (Szklo and Nieto 2007), em outras palavras, a acurácia expressa o verdadeiro valor que se pretende representar (Hulley et al. 2008), correspondendo ao estado verdadeiro do fenômeno aferido (Fletcher, 2006).

Uma medida torna-se mais acurada quando não existe diferença significativa entre uma medida comparada ao padrão-ouro.

A validade pode ser afetada por erros sistemáticos (viés) e expostos a esses erros encontram-se os observadores, o instrumento e/ou o sujeito.

Medidas de Reprodutibilidade

O conceito de reprodutibilidade, precisão ou confiabilidade, é de que os resultados expressam valores semelhantes a cada medida de um mesmo objeto/sujeito de estudo. Pode-se avaliar a reprodutibilidade intra-avaliador e inter-avaliadores.

A reprodutibilidade de um método pode ser afetada por erro aleatório, pela variabilidade do observador ou observadores, do instrumento ou do sujeito. Nesse sentido, para minimizar esses erros também é necessário padronizar os métodos de aferição, treinamentos e certificações dos observadores, otimização dos instrumentos, automatização do instrumento e repetição das aferições (Hulley et al. 2008).

A reprodutibilidade de aferições pode ser avaliada através do coeficiente de variação, gráficos de Bland-Altman, percentual de concordância, estimativa Kappa (Hulley et al. 2008) e coeficiente de correlação intraclassa (Vargas 2010), dentre outras medidas.

Um requisito fundamental em estudos de reprodutibilidade é que a aplicação dos testes e medidas replicadas seja realizada de forma independente, com desconhecimento das medidas que já haviam sido realizadas. Sem este requisito, qualquer resultado não terá relevância (Vargas 2010).

Coeficiente de Concordância

Kappa

O Coeficiente Kappa é frequentemente utilizado para que se possa estimar o grau de concordância entre medidas de confiabilidade (McHugh 2012) em testes diagnósticos. Um exemplo para o uso do coeficiente é de que o pesquisador pode avaliar o acordo entre dois clínicos no diagnóstico de uma doença com o uso de uma mesma ferramenta de diagnóstico (Sim and Wright 2005).

$$Kappa = \frac{\text{Concordância observada (\%)} - \text{Concordância esperada (\%)}}{100\% - \text{Concordância esperada (\%)}}$$

O Kappa é comumente utilizado para testar a confiabilidade inter-avaliador, porém existem algumas limitações. O julgamento sobre qual o nível de Kappa deve ser aceitável para a investigação em saúde é questionado devido o método não apresentar informações sobre a estrutura de concordância e discordância. Ele não deve ser o único meio de indicar a concordância ou discordância de método (McHugh 2012). Outra limitação é de que o coeficiente Kappa é afetado pela prevalência, isto é, baixas prevalências expressam baixos níveis de reprodutibilidade pelo coeficiente, e altas prevalências favorecem elevados níveis de reprodutibilidade.

ICC

O Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI), do inglês Intraclass Correlation Coefficient (ICC) ou simplesmente Coeficiente de Reprodutibilidade (R) (Szklo and Nieto 2007), foi primeiramente implementado por Fisher para medir a homogeneidade da herdabilidade (Fisher 1925). Posteriormente este coeficiente foi incorporado na área da saúde e empregado em diversos estudos. O ICC é um método estatístico calculado com base em uma razão de variâncias em dados contínuos, análise de reprodutibilidade e validade (Vargas 2010), indicando a proporção da variabilidade total atribuída aos objetos/sujeitos em estudo (idealmente próxima à 100%).

Podemos calcular o ICC através de uma tabela de análise de variância (ANOVA):

$$\frac{Vb}{Vt} = \frac{Vb}{(Vb + Ve)}$$

Em que, Vb é a variância dos indivíduos, Ve é o erro e Vt é a variância total.

Deyo et al, 1991, relatou que o ICC é a principal medida de concordância, pois traz além da correlação entre os indivíduos, também as diferenças sistemáticas

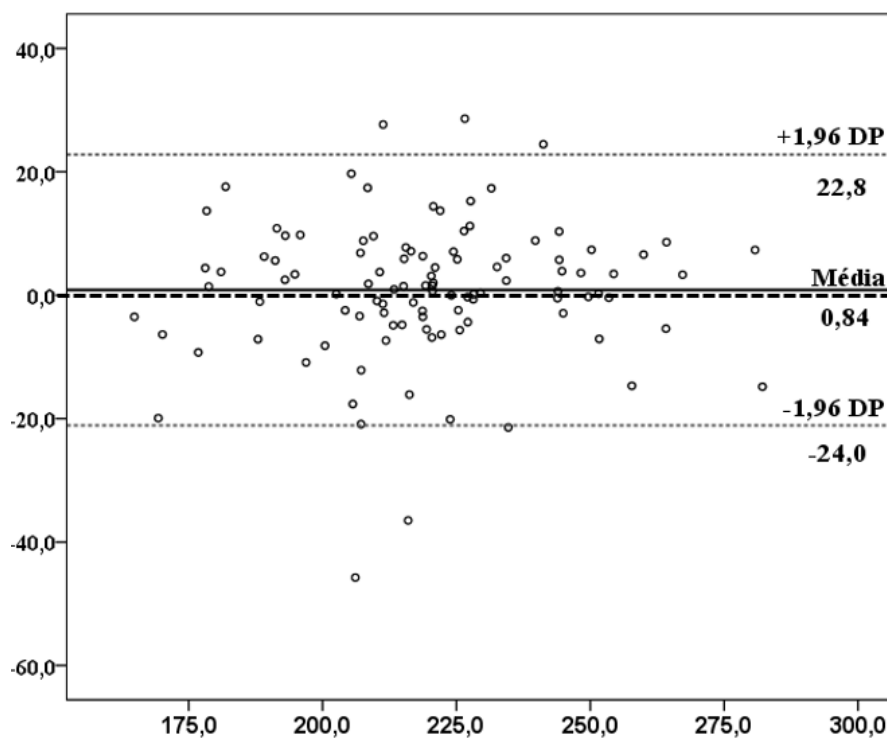
(Deyo et al. 1991), podendo ser estendido para calcular a precisão entre mais de um aferidor.

O valor máximo de um ICC é 1, em que a correlação é perfeita, sendo então aceitáveis como excelentes os valores acima de 0,75 e de satisfatória a correlação quando valores acima de 0,40, dependendo do contexto (Fleiss 1981).

Bland-Altman

O gráfico de Bland-Altman permite visualizar a diferença entre medidas pareadas em função de um valor médio em um gráfico de dispersão. É possível avaliar através deste gráfico a magnitude da variabilidade entre as medidas, identificar tendências e valores extremos na distribuição (Altman and Bland 1983; Bland and Altman 1986).

Exemplo de gráfico de Bland-Altman:



No eixo X (eixo horizontal) temos a média entre as duas medidas, o eixo Y (eixo vertical) a diferença entre as duas medidas, a linha mais escura que passa no

ponto -0,84 do exemplo é a média da diferença encontrada entre as medidas, e a linha tracejada partindo do ponto zero seria a média ideal de diferença (erro = 0). A distância da média da diferença, comparada à linha do zero, pode ser chamada de viés, quando na comparação a um padrão-ouro. As linhas tracejadas indicam que 95% das diferenças encontram-se entre esses valores na amostra estudada [com um desvio padrão de +1,96 (22,8) e desvio padrão de -1,96 (-24,0)].

Medidas pareadas

Teste-t para medidas pareadas (teste paramétrico)

Uma maneira relativamente simples de avaliar validade e reprodutibilidade é testar a diferença entre as medidas. Grande parte dos testes paramétricos supõem distribuição normal dos dados. Há várias rotinas disponíveis na literatura, implementados em softwares de análise, para testar a normalidade dos dados. No entanto, seguindo regra geral, para amostras pequenas os testes de normalidade têm menor poder para rejeitar a hipótese nula (e, portanto, as amostras pequenas geralmente passam nos testes de normalidade), enquanto que para grandes amostras resultados significativos seriam obtidos mesmo no caso de um pequeno desvio da normalidade, embora este pequeno desvio não afete os resultados de um teste paramétrico (Ghasemi and Zahediasl 2012). Com tamanhos de amostra suficientemente grandes (> 30 ou 40), a violação da premissa de normalidade não deve causar grandes problemas. Isso implica que podemos usar procedimentos paramétricos mesmo quando os dados não são normalmente distribuídos em alguns casos (Ghasemi and Zahediasl 2012).

Para que se comparem duas medidas realizadas em dois períodos de tempo, ou realizadas por dois aferidores distintos em um mesmo sujeito, consideramos essas medidas como pareadas.

Então por exemplo, utilizando um α de 0,05 pré-definido em que iremos comparar a avaliação da pressão arterial do indivíduo em um determinado tempo e 2 minutos após iremos avaliar novamente os valores da pressão, se o valor de p do Teste-

t pareado for maior que 0,05, significa que não haverá diferença significativa entre as medidas de pressão arterial desse indivíduo comparando a medida realizada em um determinado tempo com a medida realizada dois minutos depois.

Teste de Wilcoxon (teste não-paramétrico)

Este teste não-paramétrico foi desenvolvido em 1945 por Frank Wilcoxon e baseia-se em comparar a distribuição de amostras pareadas quando não se satisfaz as exigências do Teste-t para amostras pareadas (paramétrico) (Wilcoxon 1945).

Retinografia

A retinografia é obtida através da fotografia de fundo de olho, que capta a retina, a coróide, o disco óptico, o nervo óptico, microvasculaturas, e permite o diagnóstico de diversas patologias. A retinografia é um exame não invasivo, captado através de equipamentos com lentes de aumento e fotos em alta resolução, durando alguns minutos apenas para a obtenção da imagem de fundo de olho. Este exame é clinicamente recomendado, por exemplo, para o acompanhamento de indivíduos com diabetes, hipertensão, pessoas com algum grau de miopia, tumores oculares, entre outros. Através deste exame podem-se realizar diagnósticos de retinopatia diabética, hipertensiva, degenerações maculares, entre outras (Cassin and Solomon 1990; Saine and Tyler 2001).

Medida microvascular da retina

Examinar a circulação retiniana possibilita investigar sua relação com doenças sistêmicas e oculares, uma forma não invasiva de conhecermos mais a microvasculatura sistêmica (Wang et al. 2003; Wong and Mitchell 2007).

A medida microvascular da retina passou a ser utilizada como um parâmetro para que fosse possível analisar a relação entre as espessuras dos vasos e patologias. Parr e Spears em 1974 desenvolveram uma forma de quantificar o calibre arterial, que posteriormente Hubbard et col. (1999) aprimoraram esta forma para que fosse possível também quantificar o calibre da vênula (Hubbard et al. 1999; Parr and Spears 1974).

A fórmula primeiramente descrita para quantificar o calibre da arteríola foi denominada Equivalente da Arteríola Central da Retina (CRAE) e, para vênula, foi Equivalente da Vênula Central da Retina (CRVE):

$$\text{Arteríolas } W_c = \sqrt{0.87 W_a^2 + 1.01 W_b^2 - 0.22 W_a W_b - 10.76}$$

$$\text{Vênulas } W_c = \sqrt{0.72 W_a^2 + 0.91 W_b^2 + 450.05}$$

Em que W_c é o calibre do tronco do vaso, W_a é o calibre do menor ramo e W_b é o calibre do maior ramo (Hubbard et al. 1999).

Esta fórmula foi revisada por Knudtson et al. posteriormente para maior robustez considerando a variabilidade no número de vasos observados (Knudtson, et al. 2003) ficando o cálculo com os seis maiores vasos, chamado no inglês de *big six*.

Sumarizando a fórmula de Knudtson, o CRAE e o CRVE foram quantificados desta maneira:

$$CRAE = 0.88 * (W_i^2 + W_j^2)$$

$$CRVE = 0.95 * (W_i^2 + W_j^2)$$

Em que (i, j) é o maior e o menor par de seis vasos (arteríolas ou vênulas), sendo uma maneira de emparelhar o maior vaso com o menor (Bhuiyan et al. 2014).

A partir dos dados de CRAE e CRVE, pode-se então calcular a razão entre arteríola e vênula (AVR), também chamada Razão A/V ou simplesmente AVR.

Em grande parte dos estudos a medida microvascular da retina baseia-se em uma imagem digital de retinografia de disco óptico captada por meio de um retinógrafo. Esta imagem digital é utilizada em softwares semi-automatizados que por sua vez utilizam técnicas de medidas dos vasos retinianos, demarcando as arteríolas e vênulas a cerca de um diâmetro da margem do disco óptico dentro de uma área circular. O aferidor limita as superfícies das seções transversais dentro desta área que o próprio software previamente demarcou. Este tipo de técnica é chamada de microdensitométrica, isto é, uma imagem digitalizada da retinografia com um traçado virtual perpendicular ao vaso da microvasculatura (Frangois C. Delori, Karlotta A. Fitch, Gilbert T. Feke, Dana M. Deupree 1988; Hubbard et al. 1999).

Alguns estudos passaram a avaliar as medidas microvasculares da retina em associação a doenças cardiovasculares, hipertensão arterial e diabetes (Hubbard et al. 1999; Ikram et al. 2004; Pinsky and Klein 1999; Wong et al. 2004a; Wong et al. 2002b), ao índice de pulsabilidade da artéria carótida interna (Agladioglu et al. 2015), comprometimento cognitivo em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (Naidu et al. 2016), varicocele (Coşkun et al. 2016), disfunção glomerular renal e pressão de pulso elevada em idosos (Gu et al. 2016), índice de massa corporal elevado (Gong et al. 2016), padrões alimentares inadequados na infância (Keel et al. 2016), pressão diastólica elevada (Li et al. 2016), mudanças da neuroretina (Frydkjaer-Olsen et al.

2016), alterações em níveis de adiponectina (Beltrami-Moreira et al. 2015), entre outros. O quadro 1 apresenta estudos sobre essas associações, publicados recentemente.

Interactive Vessel Analysis (IVAN)

O Interactive Vessel Analysis (IVAN) é um software semi-automatizado que foi desenvolvido pelo Departamento de Oftamologia da Universidade de Wisconsin, sendo ele utilizado por diversos estudos, assim como o Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), que serve para que seja possível visualizar e mensurar a microvasculatura da retina (Grunwald et al. 2012).

Os pesquisadores que desenvolveram o mesmo, levaram em consideração alguns fatores (Hubbard et al. 1999; Parr and Spears 1974; Grunwald et al. 2012):

- Arteríolas e vênulas deveriam ser medidas com alguma distância (de 0,5 a 1,0 diâmetro) do disco óptico.
- Arteríolas e vênulas deveriam ser descritas utilizando o quadrado de seus diâmetros, já que a capacidade de transporte é representada pela área da secção transversal mais do que pelo diâmetro.
- Leva em consideração o padrão de bifurcação, uma vez que a secção transversal total do sistema aumenta a cada bifurcação.
- São considerados os seis maiores vasos para a avaliação da medida.
- Calcula a Razão entre a arteríola e a vênula.

Quadro 1: Estudos que avaliaram a associação entre medidas microvasculares da retina com alterações metabólicas e doenças crônicas nos últimos anos.

Autor	Ano	Achados
Awua-Larbi, Stella et. al	2011	Albuminúria está associada a um calibre arteriolar mais estreito e mais amplo (quintis extremos).
Cheung, Carol Y et. al	2011	A pressão arterial elevada está associada a um espectro de sinais vasculares retinianos quantitativos e qualitativos, com o número de sinais aumentando com níveis mais elevados de pressão arterial.
Li, Ling-Jun Jun et. al	2011	Em crianças muito jovens com idades entre 48 e 72 meses, calibre venoso e arteriolar retiniano mais estreito foi associado com comprimento axial alongado. O calibre venular retiniano mais estreito foi associado com maior curvatura da córnea. Isto sugere que o principal correlato estrutural da miopia pode ter um efeito sobre a microvasculatura retiniana desde a infância.
Liu, Yan-Ping et. al	2011	Diâmetro das arteríolas retinianas pode estar associado a polimorfismo.
Tsai, Andrew S H et. al	2011	Em adultos indianos, calibre arteriolar retinal mais largo está associado com diabetes e hiperglicemia, enquanto maior calibre venular retiniano está associado com retinopatia diabética.
Cheung, C Y et. al	2012	Alterações sutis na arquitetura vascular da retina são influenciadas pelo diabetes.
Cheung, Carol Y. et. al	2012	A análise quantitativa da vasculatura retiniana pode, portanto, fornecer informações adicionais sobre a arquitetura microvascular
Crosby-Nwaobi, Roxanne et. al	2012	O calibre do vaso retiniano e a geometria da vasculatura retiniana podem ser importantes fatores de risco para a progressão da retinopatia diabética proliferativa
De Silva, D A et. al	2012	Em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, o endurecimento aórtico está associado ao estreitamento luminal arteriolar da retina, bem como características de arteriosclerose retiniana.
Gatto, Nicole M et. al	2012	Imagens de microvasculatura retiniana podem fornecer <i>insights</i> sobre pequenas influências de vasos sanguíneos na cognição na população latina
Gopinath, Bamini et. al	2012	O maior consumo de carboidratos e refrigerantes foi associado ao estreitamento arteriolar da retina e ao alargamento venular.
Hammer, Martin et. al	2012	A estimulação da atividade neuronal aumenta os diâmetros vasculares e, subsequentemente, a oferta de oxigênio, este aumento é reduzido na retinopatia diabética. Isto pode indicar o papel da disfunção endotelial na etiologia da doença.

Autor	Ano	Achados
Hanssen, H. et. al	2012	A imagem vascular retiniana parece ser uma avaliação viável para a detecção de comprometimento microvascular em crianças com risco de desenvolver doença cardiovascular na idade adulta.
Kalyani, Partho S. et. al	2012	A variação nos índices vasculares da retina está associada à função visual anormal em pessoas com AIDS, manifestada por perda de campo visual e possivelmente por sensibilidade ao contraste reduzida. As relações são consistentes com a hipótese de que a vasculopatia retiniana relacionada ao HIV é um fator contribuinte à disfunção da visão em indivíduos infectados pelo HIV.
Kawasaki, Ryo et. al	2012	O calibre arteriolar retiniano mais estreito e a retinopatia em pessoas não diabéticas foram associados com risco aumentado de acidente vascular cerebral nesta coorte multi-étnica relativamente saudável, independente dos fatores de risco tradicionais e das medidas de aterosclerose.
Klein, Ronald et. al	2012	Independentemente do nível de gravidade da retinopatia diabética, controle glicêmico e outros fatores, o alargamento do diâmetro venoso retiniano, mas não arteriolar, foi associado à subsequente incidência e progressão da retinopatia diabética. O CRVE pode fornecer informações adicionais sobre o risco de incidência e progressão da retinopatia diabética além dos fatores de risco tradicionais.
Klein, Ronald et. al	2012	O diâmetro arteriolar da retina é associado independentemente com PA sistólica passada e atual, uso de bloqueador de canais de cálcio, tabagismo, índice de massa corporal e consumo intenso de álcool durante intervalos de 5 anos.
Lammert, Alexander et. al	2012	Como um AVR aumentado resulta de um alargamento do calibre arteriolar da retina e estreitamento do calibre venular da retina, é evidente uma melhoria no perfil de pequenos vasos 9 meses após a cirurgia bariátrica.
Li, Ling Jun et. al	2012	A pressão arterial elevada está associada a uma gama de alterações arteriolares da retina em mulheres grávidas, evidenciando um impacto da pressão arterial sobre a microcirculação durante a gravidez.
Li, Ling Jun et. al	2012	Maior IMC pré-gravidez e IMC durante a gravidez estão associados com medidas microvasculares retinianas adversas, sugerindo que a obesidade materna tem um efeito sobre a sua microcirculação.
Lupton, S J et. al	2012	Diferenças significativas na vasculatura retiniana desenvolvem-se na gravidez em gestantes com nos distúrbios hipertensivos da gravidez em comparação com gravidezes gestantes saudáveis. Estas diferenças aparecem a ± 2 semanas de gestação e persistem ao longo do resto da gravidez.
Ma, Yaling et. al	2012	Em pacientes com retinite pigmentosa, a gravidade da perda do campo visual está correlacionada com a atenuação dos vasos retinianos.

Autor	Ano	Achados
Myers, Chelsea E. et. al	2012	O diâmetro venular retiniano tende a diminuir com a idade; O diâmetro venular concomitante está independentemente associado com o sexo, a pressão sanguínea, o colesterol HDL no soro, a contagem de leucócitos e a história de fumar cigarros; E a mudança no CRVE está associada independentemente com história de DCV e presença de DRC.
Pathai, Sophia et. al	2012	O estreitamento dos diâmetros arteriolares da retina está associado à duração da terapia anti-retroviral altamente ativa e à carga viral e pode refletir estados inflamatórios e pro-aterogênicos aumentados da vasculatura sistêmica.
Pauli, Thomas W. et. al	2012	Aumentar a compressão do arquivo de imagem digital e diminuir a resolução espacial da imagem do fundo do olho levou a medições distorcidas do calibre vascular da retina.
Roy, Monique S et. al	2012	Em afro-americanos com diabetes mellitus tipo 1, o calibre do vaso retiniano basal é um preditor independente de hipertensão incidente e doenças arteriais de extremidades inferiores
Yang, Ke et. al	2012	O calibre arteriolar retiniano dilatado está associado com degeneração macular relacionada à idade precoce e drusas oculares distintas suaves nesta população.
Yau, Joanne Wen Yee et. al	2012	O calibre arteriolar retiniano mais largo está associado independentemente com um risco aumentado de diabetes, apoiando um possível papel para mudanças arteriolares precoces no desenvolvimento do diabetes. Esse efeito foi amplamente observado em caucasianos, e não em outros grupos étnicos, e pode refletir diferenças étnicas na susceptibilidade à diabetes por via microvascular.
Youm, Dong Ju et. al	2012	Os olhos com oclusão da veia retiniana de ramo tinham CRAE e CRVE estreitos quando comparados com olhos normais com idade e sexo pareados. A atenuação generalizada do calibre dos vasos retinianos pode ser característica dos olhos com Oclusão de ramo da veia da retina.
Yuan, Y. et. al	2012	O estreitamento arteriolar da retina e, em menor extensão, a dilatação venular retiniana foram associados à síndrome metabólica nesta população chinesa.
Chew, Sky K H et. al	2013	Artéria retiniana mais estreita e diâmetro venular mais amplo estão independentemente associados a um risco aumentado de auto-relato de disfunção erétil.
Daien, Vincent et. al	2013	Em indivíduos aparentemente saudáveis com função renal normal, os calibres arteriolares e venulares retinianos estavam negativamente correlacionados com a função renal, sugerindo determinantes comuns desses danos pré-clínicos de órgãos-alvo.
Daien, Vincent et. al	2013	Biomarcadores da regulação do estresse oxidativo e da inflamação foram associados independentemente com calibres vasculares retinianos.

Autor	Ano	Achados
Dorajoo, Rajkumar et. al	2013	Não foi encontrada uma relação causal entre PCR e medidas retinianas de doença microvascular.
Gopinath, B. et. al	2013	IMC e a PA sistólica possuem associação linear inversa com o calibre arteriolar da retina, e o IMC tem associação linear positiva com o calibre venular retiniano na primeira infância.
Gopinath, Bamini et. al	2013	Magnitude similar do estreitamento retiniano de vasos com alongamento de comprimento axial e aumento da curvatura corneana desde a infância até a adolescência. Estes dados confirmam a robustez das associações entre traços biométricos oculares e alterações estruturais microvasculares da retina durante o desenvolvimento da infância.
Gopinath, Bamini et. al	2013	Maior complacência com as diretrizes dietéticas publicadas (maior qualidade da dieta (de acordo com as diretrizes dietéticas publicadas) foi transversalmente associada a arteríolas retinianas mais largas e vênulas mais estreitas, indicando melhor saúde microvascular retiniana.
Huang, Qiu-Xia Xia et. al	2013	A redução do diâmetro da artéria central da retina está associada à lesão renal hipertensiva.
Ikram, Mohammad A. K. et. al	2013	Ambos os calibradores venulares arteriulares e vasculares mais estreitos foram associados com menor volume cerebral, independentes uns dos outros. Essas associações foram impulsionadas principalmente por menor volume de matéria branca, enquanto que não foram observadas associações para o volume de matéria cinzenta. Os ajustes para fatores de risco cardiovascular atenuaram os resultados, mas o calibre venular mais largo permaneceu associado com menor volume de substância branca, fornecendo evidências de que a doença de pequenos vasos cerebrais contribui para a atrofia cerebral.
Kawasaki, Ryo et. al Kawasaki, Ryo et. al	2013 2013	Alterações vasculares precoces estão envolvidas na patogênese do glaucoma de ângulo aberto e sugerem que as medições computadorizadas do calibre do vaso da retina podem ser úteis para identificar pessoas com um risco aumentado de desenvolver o estágio clínico do glaucoma. Vasectomia retiniana - retinopatia isolada e um ângulo menor no local do cruzamento - associado com o desenvolvimento de Oclusão de ramo da veia da retina. Verificou-se também que uma discrepância na relação AV entre os olhos (ou seja, uma relação AV menor do que o olho companheiro) pode ser um indicador quantitativo de um maior risco de Oclusão de ramo da veia da retina.
Lee, Ji-Hyun Hyun et. al Kawasaki, Ryo et. al	2013 2013	A retinopatia e o estreitamento arteriolar retiniano foram mais comuns em pacientes com lúpus eritematoso e o diâmetro arteriolar retiniano apresentou correlação significativa com os níveis de aCL de hsCRP e IgG. Alterações vasculares precoces estão envolvidas na patogênese do glaucoma de ângulo aberto e sugerem que as medições computadorizadas do calibre do vaso da retina podem ser úteis para identificar pessoas com um risco aumentado de desenvolver o estágio clínico do glaucoma.

Autor	Ano	Achados
Li, Ling-Jun Jun et. alLee, Ji-Hyun Hyun et. al	20132013	Forte correlação do calibre venular da retina em famílias chinesas de Cingapura entre pares de pais e filhos e pares de irmãos, independentemente da idade, sexo, pressão arterial e IMC. A retinopatia e o estreitamento arteriolar retiniano foram mais comuns em pacientes com lúpus eritematoso e o diâmetro arteriolar retiniano apresentou correlação significativa com os níveis de aCL de hsCRP e IgG.
Lim, Laurence Shen et. alLi, Ling-Jun Jun et. al	20132013	Alterações quantitativas da geometria vascular da retina e alterações qualitativas na arquitetura do vaso estão associadas a marcadores de disfunção renal e danos.Forte correlação do calibre venular da retina em famílias chinesas de Cingapura entre pares de pais e filhos e pares de irmãos, independentemente da idade, sexo, pressão arterial e IMC.
Liu, Yan-Ping Ping et. alLim, Laurence Shen et. al	20132013	Fatores genéticos influenciam o diâmetro dos microvasos retinianos, e que CRAE e CRVE compartilham alguns determinantes genéticos.Alterações quantitativas da geometria vascular da retina e alterações qualitativas na arquitetura do vaso estão associadas a marcadores de disfunção renal e danos.
Louwies, Tijs et. alLiu, Yan-Ping Ping et. al	20132013	Microvasculatura retiniana responde a mudanças de curto prazo nos níveis de poluição do ar. Estes resultados suportam uma via mecanicista através da qual a poluição do ar pode atuar como um desencadeador de eventos cardiovasculares, pelo menos em parte, através de efeitos sobre a microvasculatura.Fatores genéticos influenciam o diâmetro dos microvasos retinianos, e que CRAE e CRVE compartilham alguns determinantes genéticos.
Lupton, Samantha J. et. alLouwies, Tijs et. al	20132013	Resistência periférica aumentada observada como a combinação de arteríolas ou vênulas retinianas menores e pressão arterial elevada, em mulheres que mais tarde desenvolveram pré-eclâmpsia. Esta diferença precedeu os sinais clínicos de pré-eclâmpsia.Microvasculatura retiniana responde a mudanças de curto prazo nos níveis de poluição do ar. Estes resultados suportam uma via mecanicista através da qual a poluição do ar pode atuar como um desencadeador de eventos cardiovasculares, pelo menos em parte, através de efeitos sobre a microvasculatura.
Meier, Madeline H. et. alLupton, Samantha J. et. al	20132013	Os resultados fornecem suporte inicial para a hipótese de que indivíduos com esquizofrenia apresentam anormalidade microvascular. Além disso, os resultados sugerem que os mesmos mecanismos vasculares subjagam sintomas sub-limítrofes e desordem clínica e que estas associações podem começar cedo na vida. Resistência periférica aumentada observada como a combinação de arteríolas ou vênulas retinianas menores e pressão arterial elevada, em mulheres que mais tarde desenvolveram pré-eclâmpsia. Esta diferença precedeu os sinais clínicos de pré-eclâmpsia.
Okada, Mali et. alMeier, Madeline H. et. al	20132013	Indivíduos com uma doença reumática auto-imune têm vênulas retinianas mais largas do que outros pacientes hospitalares. Este aumento no calibre pode ser devido à atividade inflamatória subjacente.Os resultados fornecem suporte inicial para a hipótese de que indivíduos com esquizofrenia apresentam anormalidade microvascular. Além disso, os resultados sugerem que os mesmos

Autor	Ano	Achados
		mecanismos vasculares subjagam sintomas sub-limítrofes e desordem clínica e que estas associações podem começar cedo na vida.
Ong, Yi Ting et. al Okada, Mali et. al	2013	Pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico têm uma rede microvascular mais esparsa e mais tortuosa na retina. Indivíduos com uma doença reumática auto-imune têm vénulas retinianas mais largas do que outros pacientes hospitalares. Este aumento no calibre pode ser devido à atividade inflamatória subjacente.
Pathai, Sophia et. al Ong, Yi Ting et. al	2013	Parâmetros oculares podem auxiliar na determinação da idade biológica. Pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico têm uma rede microvascular mais esparsa e mais tortuosa na retina.
Poon, Myra et. al Pathai, Sophia et. al	2013	A retinopatia diabética está associada a maior CRVE em pessoas jovens com diabetes tipo 1, porém a deficiência de vitamina D não está associada a alterações nas medidas geométricas vasculares da retina, sugerindo um papel mais precoce na evolução da patogênese da retinopatia diabética. Parâmetros oculares podem auxiliar na determinação da idade biológica.
Sim, Xueling et. al Poon, Myra et. al	2013	Encontramos uma nova posição subjacente à variação genética na microvasculatura que pode ser relevante para a doença vascular. A retinopatia diabética está associada a maior CRVE em pessoas jovens com diabetes tipo 1, porém a deficiência de vitamina D não está associada a alterações nas medidas geométricas vasculares da retina, sugerindo um papel mais precoce na evolução da patogênese da retinopatia diabética.
Tan, Petrina B. et. al Sim, Xueling et. al	2013	Pacientes com HIV têm variações significativas na vasculatura retiniana. A imagiologia vascular retiniana pode oferecer mais informações sobre a fisiopatologia da doença vascular relacionada ao HIV. Encontramos uma nova posição subjacente à variação genética na microvasculatura que pode ser relevante para a doença vascular.
Tham, Yih Chung et. al Tan, Petrina B. et. al	2013	A rarefação, a vasoconstrição e o endireitamento da vasculatura da retina estão associados com uma espessura mais fina de Camada de fibras nervosas da retina e Camada plexiforme de células ganglionares internas. Pacientes com HIV têm variações significativas na vasculatura retiniana. A imagiologia vascular retiniana pode oferecer mais informações sobre a fisiopatologia da doença vascular relacionada ao HIV.
Torres, Felipe Soares et. al Tham, Yih Chung et. al	2013	Em pacientes com hipertensão, a espessura íntima-média carotídea, marcador de lesão macrovascular, está significativamente e independentemente associada com lesão microvascular, determinada pelos calibres arteriolares e venulares retinianos. A rarefação, a vasoconstrição e o endireitamento da vasculatura da retina estão associados com uma espessura mais fina de Camada de fibras nervosas da retina e Camada plexiforme de células ganglionares internas.
Triantafyllou, Areti et.	2013	Sinais microvasculares retinianos de patologia são observados em pacientes hipertensos nos estágios iniciais da hipertensão e em pacientes com hipertensão mascarada. Em pacientes com

Autor	Ano	Achados
alTorres, Felipe Soares et. al		hipertensão, a espessura íntima-média carotídea, marcador de lesão macrovascular, está significativamente e independentemente associada com lesão microvascular, determinada pelos calibres arteriulares e venulares retinianos.
von Hanno, Therese et. alTriantafyllou, Areti et. al	20132013	S-ferritina e nível de hemoglobina não foram associados com calibre arteriolar em qualquer sexo. A saturação de transferrina não foi associada ao calibre vascular retiniano. O nível de hemoglobina foi associado a vênulas retinianas mais largas em ambos os sexos, enquanto a s-ferritina foi associada com maior calibre venular retiniano somente em homens. Os homens têm níveis mais elevados de ferro armazenado, o que pode subestimar à diferença observada entre os sexos na associação entre s-ferritina e calibre vascular retiniano. Sinais microvasculares retinianos de patologia são observados em pacientes hipertensos nos estágios iniciais da hipertensão e em pacientes com hipertensão mascarada.
Cheung, Carol Yim Lui et. alvon Hanno, Therese et. al	20142013	Os pacientes com doença de Alzheimer alteraram a rede microvascular na retina (vênulas retinianas mais estreitas e vasos retinianos mais esparsos e mais tortuosos) em comparação com controles não condicionados pareados. S-ferritina e nível de hemoglobina não foram associados com calibre arteriolar em qualquer sexo. A saturação de transferrina não foi associada ao calibre vascular retiniano. O nível de hemoglobina foi associado a vênulas retinianas mais largas em ambos os sexos, enquanto a s-ferritina foi associada com maior calibre venular retiniano somente em homens. Os homens têm níveis mais elevados de ferro armazenado, o que pode subestimar à diferença observada entre os sexos na associação entre s-ferritina e calibre vascular retiniano.
Chin, You Chuen et. alCheung, Carol Yim Lui et. al	20142014	Os calibres vasculares retinianos não estavam relacionados com a Degeneração macular relacionada com a idade precoce entre os participantes indianos. Estes achados diferem dos de vários estudos anteriores realizados em populações caucasianas e asiáticas. Os pacientes com doença de Alzheimer alteraram a rede microvascular na retina (vênulas retinianas mais estreitas e vasos retinianos mais esparsos e mais tortuosos) em comparação com controles não condicionados pareados.
Daïen, Vincent et. alChin, You Chuen et. al	20142014	A desnutrição protéica foi identificada como um fator adicional associado à dilatação venular da retina além da inflamação. Os calibres vasculares retinianos não estavam relacionados com a Degeneração macular relacionada com a idade precoce entre os participantes indianos. Estes achados diferem dos de vários estudos anteriores realizados em populações caucasianas e asiáticas.
Gopinath, B. et. alDaïen, Vincent et. al	20142014	Uma associação significativa foi observada entre menor consumo de produtos lácteos ou cálcio e sinais vasculares retinianos adversos. A desnutrição protéica foi identificada como um fator adicional associado à dilatação venular da retina além da inflamação.
Gopinath, Bamini et. alGopinath, B. et. al	20142014	Um perfil microvascular retiniano insalubre, a saber, arteríolas retinianas mais estreitas e vênulas mais largas foi associado com doença arterial coronariana mais difusa e mais grave entre as mulheres. Uma associação significativa foi observada entre menor

Autor	Ano	Achados
		consumo de produtos lácteos ou cálcio e sinais vasculares retinianos adversos.
Gu, Yu Mei et. al Gopinath, Bamini et. al	2014	Maiores níveis sistólicos, diastólicos e médios foram associados com menor CRAE. Um perfil microvascular retiniano insalubre, a saber, arteríolas retinianas mais estreitas e vênulas mais largas foi associado com doença arterial coronariana mais difusa e mais grave entre as mulheres
Hilal, Saima et. al Gu, Yu Mei et. al	2014	Os indivíduos com alterações estruturais precoces na microvasculatura retiniana apresentaram maior probabilidade de apresentarem microcálculos cerebrais que sustentam a hipótese de que os sangramentos cerebrais podem ser uma manifestação precoce da doença de pequenos vasos cerebrais. Maiores níveis sistólicos, diastólicos e médios foram associados com menor CRAE. A pressão arterial central não refina a associação inversa de CRAE e CRVE com a pressão arterial periférica
Im, Jong Chan et. al Hilal, Saima et. al	2014	O calibre vascular retiniano de indivíduos normais coreanos diminuiu com o envelhecimento. O calibre vascular retiniano foi afetado por gênero e hipertensão, mas não pelo tabagismo e diabetes. Os indivíduos com alterações estruturais precoces na microvasculatura retiniana apresentaram maior probabilidade de apresentarem microcálculos cerebrais que sustentam a hipótese de que os sangramentos cerebrais podem ser uma manifestação precoce da doença de pequenos vasos cerebrais.
Kurniawan, Emil D. et. al Im, Jong Chan et. al	2014	O aumento do IMC está associado ao aumento do calibre venular da retina ao longo do tempo em crianças, e as alterações basais do calibre vascular retiniano aumentam o risco de aumento do IMC no seguimento. Uma vez que tanto o calibre venular retiniano alargado como o maior IMC estão associados com risco de eventos cardiovasculares em adultos, o alargamento venoso progressivo da retina pode ser uma manifestação de um efeito microvascular adverso da obesidade no início da vida. O calibre vascular retiniano de indivíduos normais coreanos diminuiu com o envelhecimento. O calibre vascular retiniano foi afetado por gênero e hipertensão, mas não pelo tabagismo e diabetes.
Kurvinen, Leena et. al Kurniawan, Emil D. et. al	2014	Antes da redução da pressão intra-ocular, o diâmetro arterial era maior nos olhos de glaucoma de esfoliação do que nos olhos de glaucoma de tensão normal. A redução da pressão intra-ocular resultou em vasoconstrição e redução do fluxo no glaucoma de esfoliação, enquanto que no glaucoma de tensão normal tanto o diâmetro do vaso como o fluxo da retina permaneceram inalterados. O aumento do IMC está associado ao aumento do calibre venular da retina ao longo do tempo em crianças, e as alterações basais do calibre vascular retiniano aumentam o risco de aumento do IMC no seguimento. Uma vez que tanto o calibre venular retiniano alargado como o maior IMC estão associados com risco de eventos cardiovasculares em adultos, o alargamento venoso progressivo da retina pode ser uma manifestação de um efeito microvascular adverso da obesidade no início da vida.

Autor	Ano	Achados
Lee, Tae-Eun Eun et. alKurvinen, Leena et. al	20142014	Em pacientes com Glaucoma progressivo de tensão normal com progressão assimétrica, o diâmetro da artéria retiniana central diminuiu ao longo do tempo nos olhos progredidos, enquanto que não foi observada diminuição significativa no diâmetro da artéria retiniana central nos olhos estáveis. Antes da redução da pressão intra-ocular, o diâmetro arterial era maior nos olhos de glaucoma de esfoliação do que nos olhos de glaucoma de tensão normal. A redução da pressão intra-ocular resultou em vasoconstrição e redução do fluxo no glaucoma de esfoliação, enquanto que no glaucoma de tensão normal tanto o diâmetro do vaso como o fluxo da retina permaneceram inalterados.
Li, Ling Jun et. alLee, Tae-Eun Eun et. al	20142014	Uma vez que pouco se sabe sobre o processo de patologia vascular na infância muito antes de quaisquer sintomas clínicos evidentes se manifestam na idade adulta, a vasculatura retiniana fornece um portal importante para investigar o mecanismo fisiopatológico do desenvolvimento de complicações metabólicas e cardiovasculares em crianças obesas. Em pacientes com Glaucoma progressivo de tensão normal com progressão assimétrica, o diâmetro da artéria retiniana central diminuiu ao longo do tempo nos olhos progredidos, enquanto que não foi observada diminuição significativa no diâmetro da artéria retiniana central nos olhos estáveis.
Liew, Gerald et. alLi, Ling Jun et. al	20142014	Níveis elevados de índices hematológicos podem ter efeitos adversos sobre a microcirculação. Uma vez que pouco se sabe sobre o processo de patologia vascular na infância muito antes de quaisquer sintomas clínicos evidentes se manifestam na idade adulta, a vasculatura retiniana fornece um portal importante para investigar o mecanismo fisiopatológico do desenvolvimento de complicações metabólicas e cardiovasculares em crianças obesas.
Lim, Laurence S. et. alLiew, Gerald et. al	20142014	As respostas das arteríolas retinianas e das vênulas à luz cintilante são reduzidas em indivíduos com retinopatia diabética e diminuem progressivamente com os estágios mais graves da retinopatia diabética. Níveis elevados de índices hematológicos podem ter efeitos adversos sobre a microcirculação.
Meier, Madeline H. et. alLim, Laurence S. et. al	20142014	Sintomas de depressão e ansiedade estão associados a sinais mensuráveis na microvasculatura retiniana no início da vida, sugerindo que os mecanismos microvasculares patológicos podem estar operacionais na associação entre depressão e ansiedade com doença cardiovascular a partir da adolescência. As respostas das arteríolas retinianas e das vênulas à luz cintilante são reduzidas em indivíduos com retinopatia diabética e diminuem progressivamente com os estágios mais graves da retinopatia diabética.
Moradi, A. et. alMeier, Madeline H. et. al	20142014	Um calibre venular retiniano mais amplo pode ser um preditor de melhor resultado visual em olhos de edema macular tratados com ranibizumab. Sintomas de depressão e ansiedade estão associados a sinais mensuráveis na microvasculatura retiniana no início da vida, sugerindo que os mecanismos microvasculares patológicos podem estar operacionais na associação entre depressão e ansiedade com doença cardiovascular a partir da adolescência.

Autor	Ano	Achados
Nakagawa, Satoko et. al alMoradi, A. et. al	20142014	O calibre do vaso retiniano está associado a algumas funções visuais em pacientes com Retinite pigmentosa. Um calibre venular retiniano mais amplo pode ser um preditor de melhor resultado visual em olhos de edema macular tratados com ranibizumab.
Nussbaumer, M. et. al Nakagawa, Satoko et. al	20142014	Artérias e veias mais largas, após o exercício máximo versus pouco exercício para idosos em comparação com adultos jovens, sugerem que a vasoconstrição miogênica em resposta ao exercício exaustivo pode ser reduzida nos idosos. O calibre do vaso retiniano está associado a algumas funções visuais em pacientes com Retinite pigmentosa.
Ramm, L. et. al Nussbaumer, M. et. al	20142014	A redução da diferença arteriovenosa na saturação de oxigênio em pacientes com Glaucoma primário de ângulo aberto pode mostrar uma diminuição da demanda de oxigênio da retina causada pela perda glaucomatosa de tecido neuroretinal. A menor extensão da variação induzida pelo lumen das veias retinianas e da saturação venosa de oxigênio pode indicar um comprometimento da regulação do fluxo sanguíneo. Artérias e veias mais largas, após o exercício máximo versus pouco exercício para idosos em comparação com adultos jovens, sugerem que a vasoconstrição miogênica em resposta ao exercício exaustivo pode ser reduzida nos idosos.
Rönnbäck, Cecilia et. al Ramm, L. et. al	20142014	Vasos estreitos são uma consequência e não a causa da hipoplasia ou atrofia da retina interna, embora estudos longitudinais sejam necessários para confirmar esta hipótese. A redução da diferença arteriovenosa na saturação de oxigênio em pacientes com Glaucoma primário de ângulo aberto pode mostrar uma diminuição da demanda de oxigênio da retina causada pela perda glaucomatosa de tecido neuroretinal. A menor extensão da variação induzida pelo lumen das veias retinianas e da saturação venosa de oxigênio pode indicar um comprometimento da regulação do fluxo sanguíneo.
Siegrist, M. et. al Rönnbäck, Cecilia et. al	20142014	Os níveis de leptina e insulina estão associados a alterações da microcirculação retiniana. Vasos estreitos são uma consequência e não a causa da hipoplasia ou atrofia da retina interna, embora estudos longitudinais sejam necessários para confirmar esta hipótese.
Terai, Naim et. al Siegrist, M. et. al	20142014	Melhora significativa da vasodilatação venosa 2 horas após a ingestão de chocolate escuro no grupo controle, mas não no grupo com glaucoma. Este efeito pode ser indicativo de uma biodisponibilidade aumentada de óxido nítrico (NO) após o consumo de chocolate escuro. A falta de resposta venosa significativa após o chocolate no grupo de glaucoma pode estar relacionada com a já deteriorada função endotelial nesses pacientes. Os níveis de leptina e insulina estão associados a alterações da microcirculação retiniana.
Triantafyllou, Areti et. al Terai, Naim et. al	20142014	Associação entre anormalidades retinianas quantitativamente avaliadas e aumento da rigidez arterial em uma amostra de indivíduos hipertensos e normotensos em estágio inicial, sugerindo que a deficiência de micro e macrocirculação na hipertensão é um processo dinâmico, mútuo e interdependente. Dado o valor preditivo tanto do estreitamento arteriolar da retina como da rigidez arterial em termos de mortalidade e morbidade cardiovascular, a identificação de danos micro e macrovascular combinados pode ser útil na estratificação do risco cardiovascular de hipertensos. Melhora significativa da

Autor	Ano	Achados
Ulaş, F. et. al Triantafyllou, Areti et. al	2014	vasodilatação venosa 2 horas após a ingestão de chocolate escuro no grupo controle, mas não no grupo com glaucoma. Este efeito pode ser indicativo de uma biodisponibilidade aumentada de óxido nítrico (NO) após o consumo de chocolate escuro. A falta de resposta venosa significativa após o chocolate no grupo de glaucoma pode estar relacionada com a já deteriorada função endotelial nesses pacientes.
von Hanno, Therese et. al Ulaş, F. et. al	2014	Todos os fatores de risco cardiovasculares explorados foram independentemente associados com calibre vascular retiniano, com maior efeito do colesterol HDL e IMC em homens do que em mulheres. A pressão arterial e o tabagismo contribuíram mais para a variância explicada. O tabagismo levou à vasodilatação das vênulas retinianas que retornaram ao diâmetro basal após uma hora, mas não afetaram significativamente o calibre arteriolar da retina
Yanagi, Masahide et. al von Hanno, Therese et. al	2014	Maior calibre venular retiniano está associado ao tabagismo em mulheres japonesas. Entretanto, esta associação torna-se não significativa após 10 ou mais anos de cessação do tabagismo, sugerindo que o impacto do tabagismo sobre a dilatação venular retiniana é reversível após a cessação do tabagismo em longo prazo. Todos os fatores de risco cardiovasculares explorados foram independentemente associados com calibre vascular retiniano, com maior efeito do colesterol HDL e IMC em homens do que em mulheres. A pressão arterial e o tabagismo contribuíram mais para a variância explicada.
Aissopou, Evaggelia K. et. al Yanagi, Masahide et. al	2015	A microcirculação retiniana é poupada na Esclerose Sistêmica, sugerindo que a vasculopatia fibroproliferativa pode depender de fatores específicos não presentes no ambiente retiniano. Maior calibre venular retiniano está associado ao tabagismo em mulheres japonesas. Entretanto, esta associação torna-se não significativa após 10 ou mais anos de cessação do tabagismo, sugerindo que o impacto do tabagismo sobre a dilatação venular retiniana é reversível após a cessação do tabagismo em longo prazo.
Bao, Shumin et. al Aissopou, Evaggelia K. et. al	2015	Os parâmetros do diâmetro do vaso retiniano podem ser um índice útil que avalia a ocorrência e o desenvolvimento de doença renal. A microcirculação retiniana é poupada na Esclerose Sistêmica, sugerindo que a vasculopatia fibroproliferativa pode depender de fatores específicos não presentes no ambiente retiniano.

Autor	Ano	Achados
Beltrami-Moreira, Marina et. al alBao, Shumin et. al	20152015	A adiponectina é inversamente associada ao calibre arteriolar da retina em hipertensos idosos, sugerindo que a adiponectina plasmática pode ser um marcador de dano microvascular e de maior risco cardiovascular em pacientes com hipertensão arterial. Os parâmetros do diâmetro do vaso retiniano podem ser um índice útil que avalia a ocorrência e o desenvolvimento de doença renal.
Boillot, Adrien et. al Beltrami-Moreira, Marina et. al	20152015	A periodontite grave está associada com maior diâmetro venular da retina em pacientes com diabetes tipo 2. A adiponectina é inversamente associada ao calibre arteriolar da retina em hipertensos idosos, sugerindo que a adiponectina plasmática pode ser um marcador de dano microvascular e de maior risco cardiovascular em pacientes com hipertensão arterial.
Chacko, Billy G. et. al Boillot, Adrien et. al	20152015	O calibre arteriolar retiniano mais estreito está associado ao desenvolvimento de novas anormalidades da condução AV. A periodontite grave está associada com maior diâmetro venular da retina em pacientes com diabetes tipo 2.
De Leon, John Mark S et. al Chacko, Billy G. et. al	20152015	No glaucoma com gravidade assimétrica entre outros olhos, calibre vascular retiniano é menos no olho com doença mais grave. O calibre arteriolar retiniano mais estreito está associado ao desenvolvimento de novas anormalidades da condução AV.
Fuchs, Sandra C. et. al De Leon, John Mark S et. al	20152015	Estes achados sugerem que o calibre dos vasos retinianos arteriulares em pacientes com hipertensão não controlada não são significativamente influenciados pela pressão arterial medida no momento da aquisição da retinografia. No glaucoma com gravidade assimétrica entre outros olhos, calibre vascular retiniano é menos no olho com doença mais grave.
Gao, Jianlu et. al Fuchs, Sandra C. et. al	20152015	Glaucoma de ângulo primário e glaucoma de ângulo aberto primário têm artérias e veias retinianas mais estreitas. Estes achados sugerem que o calibre dos vasos retinianos arteriulares em pacientes com hipertensão não controlada não são significativamente influenciados pela pressão arterial medida no momento da aquisição da retinografia.
García-Ortiz, Luis et. al Gao, Jianlu et. al	20152015	Na população em geral, os valores mais baixos de AVR estão associados com aumentos no índice de aumento da espessura da íntima-carótida da carótida e velocidade da onda de pulso AVR pode ser um bom preditor de dano vascular assintomático em grandes artérias. Glaucoma de ângulo primário e glaucoma de ângulo aberto primário têm artérias e veias retinianas mais estreitas.
Gishti, O. et. al García-Ortiz, Luis et. al	20152015	Maior gordura corporal está associada a um calibre arteriolar retiniano mais estreito, ao passo que níveis aumentados de proteína C reativa estão associados com calibre venular retiniano mais amplo. O aumento da massa gorda e da inflamação correlaciona-se com o desenvolvimento microvascular a partir da idade escolar. Na população em geral, os valores mais baixos de AVR estão associados com aumentos no índice de aumento da espessura da íntima-carótida da carótida e velocidade da onda de pulso AVR pode ser um bom preditor de dano vascular assintomático em grandes artérias.

Autor	Ano	Achados
Gishti, Olta et. al alGishti, O. et. al	20152015	O nascimento prematuro e o crescimento acelerado do lactente estão associados a um calibre arteriolar retiniano mais estreito na infância. Maior gordura corporal está associada a um calibre arteriolar retiniano mais estreito, ao passo que níveis aumentados de proteína C reativa estão associados com calibre venular retiniano mais amplo. O aumento da massa gorda e da inflamação correlaciona-se com o desenvolvimento microvascular a partir da idade escolar.
Gishti, Olta et. al alGishti, Olta et. al	20152015	Menores níveis de fator de crescimento placentário no segundo trimestre materno afetam o desenvolvimento microvascular da prole, levando a um calibre arteriolar retiniano mais estreito na infância. O nascimento prematuro e o crescimento acelerado do lactente estão associados a um calibre arteriolar retiniano mais estreito na infância.
Gishti, Olta et. al alGishti, Olta et. al	20152015	Ambos os calibradores arteriulares e venulares retinianos estão associados à pressão arterial em crianças em idade escolar, enquanto que o calibre venular retiniano está associado à velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral. Menores níveis de fator de crescimento placentário no segundo trimestre materno afetam o desenvolvimento microvascular da prole, levando a um calibre arteriolar retiniano mais estreito na infância.
Hu, Yin et. al alGishti, Olta et. al	20152015	A tendência de aumento anual glicose plasmática em jejum, mas não o seu nível médio ou flutuação, está associada com vasculatura retiniana alterada em pessoas não diabéticas. Ambos os calibradores arteriulares e venulares retinianos estão associados à pressão arterial em crianças em idade escolar, enquanto que o calibre venular retiniano está associado à velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral.
Hussain, S. M. et. al alHu, Yin et. al	20152015	O estreitamento arteriolar da retina está associado a um risco aumentado de problemas no joelho na patogênese da osteoartrite. A tendência de aumento anual glicose plasmática em jejum, mas não o seu nível médio ou flutuação, está associada com vasculatura retiniana alterada em pessoas não diabéticas.
Jin, Kyung Hyun et. al alHussain, S. M. et. al	20152015	Os resultados mostram variação étnica no calibre vascular retiniano em crianças singapurenses. Não foi encontrada associação de parâmetros de parto com calibre vascular retiniano. O estreitamento arteriolar da retina está associado a um risco aumentado de problemas no joelho na patogênese da osteoartrite.
Kumagai, Kyoko et. al alJin, Kyung Hyun et. al	20152015	A pressão arterial central esteve mais estreitamente associada com o estreitamento do CRAE do que a pressão arterial braquial. Pequenos aumentos na Pressão sanguínea central pode ser envolvido nas alterações morfológicas em pequenas artérias da retina, mesmo em indivíduos com ótimo Pulso Braquial. Os resultados mostram variação étnica no calibre vascular retiniano em crianças singapurenses. Não foi encontrada associação de parâmetros de parto com calibre vascular retiniano.
Lammertyn, Leandi et. al alKumagai, Kyoko et. al	20152015	As relações entre os marcadores da hemostasia e os calibres dos vasos da retina existem, e variam entre etnias. Alterações hemostáticas estão ligadas a mudanças precoces microvasculares da retina. A pressão arterial central esteve mais estreitamente associada com o estreitamento do CRAE do que a pressão arterial braquial.

Autor	Ano	Achados
		Pequenos aumentos na Pressão sanguínea central pode ser envolvido nas alterações morfológicas em pequenas artérias da retina, mesmo em indivíduos com ótimo Pulso Braquial.
Li, Ling Jun et. al Lammertyn, Leandi et. al	2015	Mais estreito calibre arteriolar da retina e uma rede vascular da retina mais esparsa nas mães refletiu uma microvasculatura uteroplacentária abaixo do ideal durante a gravidez, associados com pior crescimento fetal e menor peso ao nascer. As relações entre os marcadores da hemostasia e os calibres dos vasos da retina existem, e variam entre etnias. Alterações hemostáticas estão ligadas a mudanças precoces microvasculares da retina.
Liew, Gerald et. al Li, Ling Jun et. al	2015	Vasculite da retina foi associada com maior estreitamento do calibre arteriolar, enquanto calibre venular foi semelhante aos controles. Isto resultou em uma proporção menor arteríola-a-vénula em olhos com vasculite. Mais estreito calibre arteriolar da retina e uma rede vascular da retina mais esparsa nas mães refletiu uma microvasculatura uteroplacentária abaixo do ideal durante a gravidez, associados com pior crescimento fetal e menor peso ao nascer.
Liew, Gerald et. al Liew, Gerald et. al	2015	Estreitamento arteriolar da retina foi associada com isquemia macular moderada a grave em olhos com retinopatia diabética. Vasculite da retina foi associada com maior estreitamento do calibre arteriolar, enquanto calibre venular foi semelhante aos controles. Isto resultou em uma proporção menor arteríola-a-vénula em olhos com vasculite.
Lin, Fan et. al Liew, Gerald et. al	2015	Velocidade da onda de pulso (braquial-tornozelo) elevada se correlaciona com reduzida CRAE. Estreitamento arteriolar da retina foi associada com isquemia macular moderada a grave em olhos com retinopatia diabética.
McGowan, Amy et. al Lin, Fan et. al	2015	Indivíduos com hipertensão, têm significativamente arteríolas da retina mais estreitas.. Há associações significativas entre os parâmetros vasculares da retina e doença renal crônica. Velocidade da onda de pulso (braquial-tornozelo) elevada se correlaciona com reduzida CRAE.
Moss, Heather E. et. al McGowan, Amy et. al	2015	Em particular, certas características qualitativas da retinopatia, oclusão da artéria da retina, e aumento do calibre da veia da retina estão associados com eventos cerebrovasculares simultâneos e futuras. Estas associações persistem após ajuste para variáveis de confusão conhecidas. Indivíduos com hipertensão, têm significativamente arteríolas da retina mais estreitas.. Há associações significativas entre os parâmetros vasculares da retina e doença renal crônica.
Ooi, Qi Lun et. al Moss, Heather E. et. al	2015	As doenças microvasculares contribuem potencialmente para o aumento dos eventos cardíacos pós-transplante. Em particular, certas características qualitativas da retinopatia, oclusão da artéria da retina, e aumento do calibre da veia da retina estão associados com eventos cerebrovasculares simultâneos e futuras. Estas associações persistem após ajuste para variáveis de confusão conhecidas.
Pekel, G. et. al Ooi, Qi Lun et. al	2015	Cirurgia de revascularização do miocárdio não afeta as estruturas da retina e fluxo sanguíneo ocular pulsátil em longo prazo de

Autor	Ano	Achados
		seguimento.As doenças microvasculares contribuem potencialmente para o aumento dos eventos cardíacos pós-transplante.
Phan, Kevin et. al Pekel, G. et. al	2015	2015 Maior diâmetro arteriolar retiniano esteve associado de forma significativa com a prevalência de insuficiência cardíaca em um estudo transversal.Cirurgia de revascularização do miocárdio não afeta as estruturas da retina e fluxo sanguíneo ocular pulsátil em longo prazo de seguimento.
Sabanayagam, Charumathi et. al Phan, Kevin et. al	2015	2015 Maiores vênulas retinianas e AVR foram associados com um risco moderadamente aumentado de desenvolver diabetes. Maior diâmetro arteriolar retinal esteve associado de forma significativa e independente com insuficiência cardíaca prevalente em estudo transversal. Esta associação foi significativamente mais forte entre os participantes com diabetes, em comparação aos sem diabetes. Não foi encontrada associação entre o calibre venular da retina com insuficiência cardíaca prevalente.
Saito, K et. al Sabanayagam, Charumathi et. al	2015	2015 Pessoas com calibre venular mais amplo no início do estudo eram mais propensas a ter a síndrome metabólica incidente, mas isso não foi estatisticamente significativo. Maiores vênulas retinianas e AVR foram associados com um risco moderadamente aumentado de desenvolver diabetes.
Schuster, Alexander Karl-Georg et. al Saito, K et. al	2015	2015 Análise de vasos da retina (artéria e AVR) mostraram associações aos fatores de risco cardiovasculares. Pessoas com calibre venular mais amplo no início do estudo eram mais propensas a ter a síndrome metabólica incidente, mas isso não foi estatisticamente significativo.
Strauss, Michél et. al Schuster, Alexander Karl-Georg et. al	2015	2015 Em uma população jovem um aumento das diferenças de pressão arterial sistólica entre os braços não está relacionado com os diâmetros dos vasos da retina sugerindo que ele não reflete alterações microvasculares precoces.Análise de vasos da retina (artéria e AVR) mostraram associações aos fatores de risco cardiovasculares.
Sumukadas, Deepa et. al Strauss, Michél et. al	2015	2015 Maior massa muscular foi significativamente associada com menor tamanho da artéria da retina em pessoas mais velhas. Em uma população jovem um aumento das diferenças de pressão arterial sistólica entre os braços não está relacionado com os diâmetros dos vasos da retina sugerindo que ele não reflete alterações microvasculares precoces.
Tan, Petrina et. al Sumukadas, Deepa et. al	2015	2015 Resolução de dengue aguda coincidiu com a diminuição da calibres vasculares da retina e dimensão venular fractal. Pacientes com dengue alteraram a rede microvascular na retina; estas alterações podem refletir processos fisiopatológicos no sistema imunitário.Maior massa muscular foi significativamente associada com menor tamanho da artéria da retina em pessoas mais velhas.
Ueda-Consolvo, Tomoko et. al Tan, Petrina et. al	2015	2015 A gravidade da retinite pigmentosa foi correlacionada com o aumento de saturação de oxigênio nas vênulas retinianas e diminuiu calibres dos vasos da retina.Resolução de dengue aguda coincidiu com a diminuição da calibres vasculares da retina e dimensão venular fractal. Pacientes com dengue alteraram a rede microvascular na retina; estas alterações podem refletir processos fisiopatológicos no sistema imunitário.

Autor	Ano	Achados
Williams, Michael A. et. al Ueda-Consolvo, Tomoko et. al	2015	Pacientes com Alzheimer têm uma rede microvascular da retina mais esparsa e a variação microvascular da retina pode representar eventos fisiopatológicos semelhantes dentro da microvasculatura cerebral de pacientes com DA. A gravidade da retinite pigmentosa foi correlacionada com o aumento de saturação de oxigênio nas vênulas retinianas e diminuiu calibres dos vasos da retina.
Xiao, Wei et. al Williams, Michael A. et. al	2015	Em adolescentes, maior deposição de gordura corporal está relacionada com estreitas arteríolas da retina e vênulas retinianas mais amplas, e maior proporção de água corporal está associada com alargamento de arteríolas da retina e estreitando de vênulas retinianas. Pacientes com Alzheimer têm uma rede microvascular da retina mais esparsa e a variação microvascular da retina pode representar eventos fisiopatológicos semelhantes dentro da microvasculatura cerebral de pacientes com DA.
Yoo, Eunjoo et. al Xiao, Wei et. al	2015	A capacidade de diagnóstico de CRAE para a detecção de glaucoma de ângulo-aberto foi boa. Esta constatação sugere a utilidade potencial do diâmetro dos vasos da retina para a detecção do glaucoma. Em adolescentes, maior deposição de gordura corporal está relacionada com estreitas arteríolas da retina e vênulas retinianas mais amplas, e maior proporção de água corporal está associada com alargamento de arteríolas da retina e estreitando de vênulas retinianas.
Agrawal, Rupesh et. al Yoo, Eunjoo et. al	2016	Este estudo fornece novos <i>insights</i> sobre o padrão de envolvimento vascular em retinocoroidopatia de Birdshot. Houve diferença significativa na CRVE em pacientes com retinocoroidopatia de Birdshot. A capacidade de diagnóstico de CRAE para a detecção de glaucoma de ângulo-aberto foi boa. Esta constatação sugere a utilidade potencial do diâmetro dos vasos da retina para a detecção do glaucoma.
Aissopou, Evaggelia K. et. al Agrawal, Rupesh et. al	2016	A Velocidade da onda de pulso ambulatorial, estimado por um método independente do operador, fornece informações adicionais à A Velocidade da onda de pulso da carótida femural sobre as associações de rigidez arterial com os calibres dos vasos retinianos. Este estudo fornece novos <i>insights</i> sobre o padrão de envolvimento vascular em retinocoroidopatia de Birdshot. Houve diferença significativa na CRVE em pacientes com retinocoroidopatia de Birdshot.
Alagöz, Cengiz et. al Aissopou, Evaggelia K. et. al	2016	Enquanto a Espessura coróide subfoveal aumentou, a Espessura da camada fotorreceptora, e o diâmetro dos vasos da retina não se alterou após a transição do claro ao escuro. A Velocidade da onda de pulso ambulatorial, estimado por um método independente do operador, fornece informações adicionais à A Velocidade da onda de pulso da carótida femural sobre as associações de rigidez arterial com os calibres dos vasos retinianos.
Chew, Merwyn et. al Alagöz, Cengiz et. al	2016	Apneia do sono foi associada com arteríolas da retina mais estreitas em mulheres, mas não em homens. Enquanto a Espessura coróide subfoveal aumentou, a Espessura da camada fotorreceptora, e o

Autor	Ano	Achados
		diâmetro dos vasos da retina não se alterou após a transição do claro ao escuro.
Chey, Ji Hyoung et. alChew, Merwyn et. al	20162016	CRAE e CRVE diminuíram significativamente 6 meses após fotocoagulação na retinopatia diabética, mas as injeções intravítreas de bevacizumab não causaram alterações significativas nos calibres vasculares da retina neste estudo. Apneia do sono foi associada com arteríolas da retina mais estreitas em mulheres, mas não em homens.
Coşkun, M. et. alChey, Ji Hyoung et. al	20162016	Os resultados deste estudo mostraram que os pacientes com varicocele apresentaram mudanças significativas no diâmetro vascular da retina. CRAE e CRVE diminuíram significativamente 6 meses após fotocoagulação na retinopatia diabética, mas as injeções intravítreas de bevacizumab não causaram alterações significativas nos calibres vasculares da retina neste estudo.
Frydkjaer- Olsen, Ulrik et. alCoşkun, M. et. al	20162016	Calibre dos vasos da retina foi independentemente associado a mudanças estruturais do neuroretina em pacientes sem ou no início de Retinopatia diabética. Os resultados deste estudo mostraram que os pacientes com varicocele apresentaram mudanças significativas no diâmetro vascular da retina.
Gishti, O. et. alFrydkjaer- Olsen, Ulrik et. al	20162016	As crianças que nunca foram amamentadas tendem a ter mais estreitos calibres venulares da retina. Não foram observadas associações durante a amamentação com calibres dos vasos da retina. Fatores de base familiar sócio-demográficas, fatores relatados de estilo de vida materna e fatores de infância apenas ligeiramente influenciaram as associações observadas. Calibre dos vasos da retina foi independentemente associado a mudanças estruturais do neuroretina em pacientes sem ou no início de Retinopatia diabética.
Gong, Weifeng et. alGishti, O. et. al	20162016	Crescente tendência anual IMC foi associada com alteração microvascular da retina. Os resultados sugerem que o ganho de peso, provavelmente, aumenta o risco de doenças cardiovasculares entre as pessoas de meia-idade e idosos. As crianças que nunca foram amamentadas tendem a ter mais estreitos calibres venulares da retina. Não foram observadas associações durante a amamentação com calibres dos vasos da retina. Fatores de base familiar sócio-demográficas, fatores relatados de estilo de vida materna e fatores de infância apenas ligeiramente influenciaram as associações observadas.
Imhof, Katharina et. alGong, Weifeng et. al	20162016	PA sistólica e diastólica são os principais determinantes dos diâmetros das arteríolas da retina; a saúde microvascular em crianças pequenas pré-hipertensão parece estar associada com alterações microvasculares da retina desde cedo na vida. Crescente tendência anual IMC foi associada com alteração microvascular da retina. Os resultados sugerem que o ganho de peso, provavelmente, aumenta o risco de doenças cardiovasculares entre as pessoas de meia-idade e idosos.
Karatz, K et. alImhof, Katharina et. al	20162016	O consumo de álcool não foi associado, enquanto bebida descafeinada e o consumo de cafeína foram associados em um padrão oposto com os calibres dos vasos retinianos. PA sistólica e diastólica são os principais determinantes dos diâmetros das arteríolas da retina;

Autor	Ano	Achados
		a saúde microvascular em crianças pequenas pré-hipertensão parece estar associada com alterações microvasculares da retina desde cedo na vida.
Karatzis, K. et. al	2016	Alto consumo de leite com baixo teor de gordura, iogurte e queijo e baixo consumo de carne vermelha poderia ser benéfico para a saúde microvascular da retina. O consumo de álcool e bebidas alcoólicas não foi associado, enquanto o café descafeinado e o consumo de cafeína foram associados em um padrão oposto com os calibres dos vasos retinianos.
Keel, Stuart et. al	2016	Os resultados deste estudo sugerem que a atividade física e comportamentos sedentários, sob a forma de "tempo de visualização da tela" estão associados com o calibre dos vasos da retina cedo na vida. Alto consumo de leite com baixo teor de gordura, iogurte e queijo e baixo consumo de carne vermelha poderia ser benéfico para a saúde microvascular da retina.
Keel, Stuart et. al	2016	Evidencia relação da dieta e o calibre dos vasos da retina em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1. Os resultados deste estudo sugerem que a atividade física e comportamentos sedentários, sob a forma de "tempo de visualização da tela" estão associados com o calibre dos vasos da retina cedo na vida.
Lee, Seung Uk S.J. et. al	2016	Considerando que não houve alterações na espessura do RNFL, a vitrectomia e os procedimentos intra-operatórios adjuvantes induziram alterações na relação vertical copo-disco do disco óptico e do diâmetro do vaso retiniano durante pelo menos 6 meses após a cirurgia. Evidencia relação da dieta e o calibre dos vasos da retina em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1.
Li, Ji-Peng et. al	2016	Até 6 meses após cirurgia de estrabismo, os calibres vasculares da retina não foram alterados. Considerando que não houve alterações na espessura do RNFL, a vitrectomia e os procedimentos intra-operatórios adjuvantes induziram alterações na relação vertical copo-disco do disco óptico e do diâmetro do vaso retiniano durante pelo menos 6 meses após a cirurgia.
Li, Ling Jun et. al	2016	Em um modelo de randomização mendeliana, apenas associações entre Pressão arterial diastólica e Pressão arterial média e estreitamento arteriolar retinal manteve associação significativa. Há fraca evidência de uma relação causal entre a pressão sanguínea elevada e estreitamento arteriolar da retina. Até 6 meses após cirurgia de estrabismo, os calibres vasculares da retina não foram alterados.
Wang, Sarah B. et. al	2016	Síndrome metabólica é associada independentemente com arteríolas retinianas mais estreitas mas não com vênulas retinianas mais largas entre as pessoas com alto risco de doença arterial coronariana. Em um modelo de randomização mendeliana, apenas associações entre Pressão arterial diastólica e Pressão arterial média e estreitamento arteriolar retinal manteve associação significativa. Há fraca evidência de uma relação causal entre a pressão sanguínea elevada e estreitamento arteriolar da retina.

Autor	Ano	Achados
Yang, Xiufen et. al Wang, Sarah B. et. al	2016 2016	Calibre venular mais largo, mas não o calibre arteriolar, mostrou estar associado ao desenvolvimento e ao aumento da severidade da retinopatia diabética, independentemente de outros fatores de risco em uma população diabética chinesa. Síndrome metabólica é associada independentemente com arteríolas retinianas mais estreitas mas não com vênulas retinianas mais largas entre as pessoas com alto risco de doença arterial coronariana.
Yang, Xiufen et. al	2016	Calibre venular mais largo, mas não o calibre arteriolar, mostrou estar associado ao desenvolvimento e ao aumento da severidade da retinopatia diabética, independentemente de outros fatores de risco em uma população diabética chinesa.

Quadro 2: Estudos que avaliaram reprodutibilidade de medidas microvasculares da retina com a fórmula de Parr-Hubbard e revisão de Knudtson.

Estudo	Ano	n		CCI - Intra-avaliador			CCI - Inter-avaliador		
		Intra	Inter	CRAE	CRVE	AVR	CRAE	CRVE	AVR
ARIC	1999	140	151	0.69	0.89	0.84	0.74	0.77	0.79
CHS	2003	71	69	0.67 ^a			0.91 ^a		
BDES	2003	20	20	0.78 ^a			0.99 ^a		
Rotterdam Study	2004	40 ^b		0.69 – 0.88	0.90 – 0.95	0.72 – 0.90	0.69 - 0.80	0.90 – 0.94	0.75 – 0.85
SCORM	2007	50		0.85	0.97	-	-	-	-
SiMES	2014	44 ^b		0.88	0.92	-	0.88	0.87	-

ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities Study (Hubbard et al. 1999); CHS = Cardiovascular Health Study (Wong et al. 2002); BDES = The Beaver Dam Eye Study (Wong et al. 2003a); Rotterdam Study (Ikram et al. 2004); SCORM = Singapore Cohort Study of the Risk Factors for Myopia (Cheung et al. 2007); SiMES = Singapore Malays Eye Study (Bhuiyan et al. 2014).

CCI = Coeficiente de Correlação Intraclasse.

^a: Não especificaram para qual tipo de variável foi testado.

^b: Não diferenciaram se foi intra-avaliador ou inter-avaliador

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a acurácia (validade) das medidas microvascular da retina em imagens de retinografia recebidas do Departamento de Oftamologia da Universidade de Wisconsin, Madison, Estados Unidos da América (padrão-ouro) por aferidores do ELSA-Brasil, e avaliar sua reprodutibilidade (intra e inter-aferidores) na população do ELSA-Brasil.

4.2 Objetivos Específicos

- Descrever a diferença entre as medidas de retinografia (CRAE, CRVE e AVR) realizadas por especialistas do Departamento de Oftamologia da Universidade de Wisconsin (padrão-ouro) e por avaliadores do ELSA-Brasil.
- Avaliar o Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC) intra e inter-avaliadores das medidas microvascular de retinografia no ELSA-Brasil.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agladioglu K, Pekel G, Citisli V, Yagci R. Choroidal thickness and retinal vascular caliber correlations with internal carotid artery Doppler variables. *J. Clin. Ultrasound*. John Wiley and Sons Inc.; 2015 Nov 1;43(9):567–72.

Agrawal R, Joachim N, Li L-JJ, Lee J, Agarwal A, Sim DA, et al. Assessment of retinal vascular calibres as a biomarker of disease activity in birdshot chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2016 Aug 6 [cited 2016 Sep 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27494951>

Aissopou EK, Argyris AAA, Nasothimiou EG, Konstantonis GD, Tampakis K, Tentolouris N, et al. Ambulatory Aortic Stiffness Is Associated With Narrow Retinal Arteriolar Caliber in Hypertensives: The SAFAR Study. *Am. J. Hypertens*. [Internet]. Oxford University Press; 2016 May 1 [cited 2016 Sep 30];29(5):626–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304958>

Aissopou EK, Bournia VK, Protogerou AD, Panopoulos S, Papaioannou TG, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Intact calibers of retinal vessels in patients with systemic sclerosis. *J. Rheumatol. Journal of Rheumatology*; 2015 Apr 1;42(4):608–13.

Al-Fiadh AH, Farouque O, Kawasaki R, Nguyen TT, Uddin N, Freeman M, et al. Retinal microvascular structure and function in patients with risk factors of atherosclerosis and coronary artery disease. *Atherosclerosis* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014 Apr [cited 2016 Sep 30];233(2):478–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530782>

Alagöz C, Pekel G, Alagöz N, Sayın N, Yüksel K, Yıldırım Y, et al. Choroidal Thickness, Photoreceptor Thickness, and Retinal Vascular Caliber Alterations in Dark Adaptation. Taylor and Francis Ltd; 2016 May 5;1–6.

Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician*. 1983;32(July 1981):307–17.

Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *Am. J. Epidemiol.* 2012;175(4):315–24.

Awua-Larbi S, Wong TY, Cotch MF, Durazo-Arvizu R, Jacobs DR, Klein BEK, et al. Retinal arteriolar caliber and urine albumin excretion: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* [Internet]. 2011 Nov [cited 2016 Sep 30];26(11):3523–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398363>

Bao S, Huang W, Liang Y, Jiang L, Wang F, Peng Y, et al. Retinal vessel diameter and chronic kidney disease in rural China: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2015 Dec [cited 2016 Sep 30];94(49):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26656332>

BEAGLEHOLE, R., BONITA, R. & KJELLSTRÖM T. *Basic epidemiology*, 2nd ed. World Heal. Organ. 2006;

Beltrami-Moreira M, Qi L, Maestri MK, Fuchs FD, Pakter HM, Moreira LB, et al. Association between plasma adiponectin and arteriolar vessel caliber among elderly hypertensive subjects. *J. Am. Soc. Hypertens.* Elsevier Ireland Ltd; 2015 Aug 1;9(8):620–7.

Bhuiyan A, Karmakar C, Kawasaki R, Lamoureux E, Ramamohanarao K, Kanagasingam Y, et al. Retinal artery and venular caliber grading: A semi-automated evaluation tool. *Comput. Biol. Med.* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2016 Sep 30];44(1):1–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482513001923?np=y>

Bhuiyan A, Kawasaki R, Lamoureux E, Ramamohanarao K, Wong TY. Retinal artery-vein caliber grading using color fundus imaging. *Comput. Methods Programs Biomed.* [Internet]. 2013 Jul [cited 2016 Sep 30];111(1):104–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23535181>

Bland JM, Altman DG. Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement. *Lancet* [Internet]. 1986;327:307–10. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673686908378>

Boillot A, Bouchard P, Moss K, Offenbacher S, Czernichow S. Periodontitis and retinal microcirculation in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J. Clin. Periodontol.* [Internet]. Blackwell Munksgaard; 2015 Apr 1 [cited 2016 Sep 30];42(4):342–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25728988>

Brasil. VIGITEL Brasil 2013. Bras. Ministério da Saúde. Secr. Vigilância em Saúde. 2014;120p.: il. –il.(Série G. Estatística e Informação em.

Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Hodgson L, et al. Retinal vessel calibers predict long-term microvascular complications in type 1 diabetes: The Danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987). *Diabetes*. American Diabetes Association Inc.; 2014 Nov 1;63(11):3906–14.

Cassin B, Solomon S. *Dictionary of Eye Terminology*. 2nd ed. Gainesville, Florida: Triad Publishing Company; 1990.

Chacko BGBGBG, Edwards MSMS, Sharrett ARR, Qureshi WTWT, Klein BEKBK, Klein R, et al. Microvasculature and incident atrioventricular conduction abnormalities in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *SAGE Publications Ltd*; 2015 Oct 1 [cited 2016 Sep 30];20(5):417–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25999364>

Chamoso P, García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA. Platform image processing applied to the study of retinal vessels. *Adv. Intell. Syst. Comput.* Springer Verlag; 2014 p. 21–30.

Chandler CS, Gangaputra S, Hubbard LD, Ferrier NJ, Pauli TW, Peng Q, et al. Suboptimal image focus broadens retinal vessel caliber measurement. *Invest.*

Ophthalmol. Vis. Sci. [Internet]. 2011 Nov [cited 2016 Sep 30];52(12):8558–61.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21948645>

Cheung CY -I., Ikram MK, Sabanayagam C, Wong TY. Retinal Microvasculature as a Model to Study the Manifestations of Hypertension. Hypertension [Internet]. 2012a Nov 1 [cited 2016 Apr 29];60(5):1094–103.
Available from:
<http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189142>

Cheung CY, Lamoureux E, Ikram MK, Sasongko MB, Ding J, Zheng Y, et al. Retinal vascular geometry in Asian persons with diabetes and retinopathy. J Diabetes Sci Technol. 2012b;.

Cheung CY, Tay WT, Mitchell P, Wang JJ, Hsu W, Lee ML, et al. Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure. J Hypertens [Internet]. 2011 Jul [cited 2016 Apr 29];29(7):1380–91. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21558958>

Cheung CY, Thomas GN, Tay W, Ikram MK, Hsu W, Lee ML, et al. Retinal vascular fractal dimension and its relationship with cardiovascular and ocular risk factors. Am. J. Ophthalmol. 2012c;.

Cheung CYL, Ong YT, Ikram MK, Ong SY, Li X, Hilal S, et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer’s disease. Alzheimer’s Dement. Elsevier Inc.; 2014;10(2):135–42.

Cheung N, Islam FMA, Saw SM, Shankar A, De Haseth K, Mitchell P, et al. Distribution and associations of retinal vascular caliber with ethnicity, gender, and birth parameters in young children. Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007;48(3):1018–24.

Chew M, Xie J, Klein R, Klein B, Cotch MF, Redline S, et al. Sleep apnea and retinal signs in cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Sleep Breath. Springer Verlag; 2016 Mar 1;20(1):15–23.

Chew SKH, Taouk Y, Xie J, Nicolaou TE, Wang JJ, Wong TY, et al. The Relationship of Retinal Vessel Caliber With Erectile Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013 Oct 10;54(12):7234–9.

Chey JH, Park JM, Lundberg K, Kawasaki R, Siølie A, Falck A, et al. Retinal Vascular Caliber Changes in Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation and Additive Bevacizumab Injections. *J. Korean Ophthalmol. Soc.* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 7];57(6):917. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3341/jkos.2016.57.6.917>

Chin YC, Wong TY, Cheung CY, LCMGCY-LLCMG, Zheng YF, Mitchell P, Huang HQ, et al. Retinal Vascular Caliber and Age-related Macular Degeneration in an Indian Population from Singapore. *Ophthalmic Epidemiol. Informa Healthcare*; 2014;21(4):224–9.

Coşkun M, İlhan N, Elbeyli A, Rifaioğlu MM, İnci M, Davran R, et al. Changes in retinal vessels related to varicocele: a pilot investigation. *Andrologia* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2016 Jun 1 [cited 2016 Sep 30];48(5):536–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314401>

Crosby-Nwaobi R, Heng LZ, Sivaprasad S. Retinal vascular calibre, geometry and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Ophthalmol. J. Int. d’ophtalmologie. Int. J. Ophthalmol. Zeitschrift für Augenheilkd.* [Internet]. 2012 Jul [cited 2016 Sep 30];228(2):84–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517193>

Daien V, Carriere I, Kawasaki R, Cristol JP, Villain M, Fesler P, et al. Retinal Vascular Caliber Is Associated with Cardiovascular Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation: The POLA Study. *PLoS One.* 2013a;.

Daien V, Carriere I, Kawasaki R, Cristol JP, Villain M, Fesler P, et al. Malnutrition and retinal vascular caliber in the elderly: The POLA study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* Association for Research in Vision and Ophthalmology Inc.; 2014;55(7):4042–9.

Daien V, Kawasaki R, Villain M, Ribstein J, Du Cailar G, Mimran A, et al. Retinal vascular caliber is associated with renal function in apparently healthy subjects. *Acta Ophthalmol.* 2013b;91(4).

Dashtbozorg B, Mendonça AM, Campilho AAA, Mendonça AM, Campilho AAA. Assessment of retinal vascular changes through arteriolar-to-venular ratio calculation. *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*. Springer Verlag; 2015. p. 335–43.

Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures statistics and strategies for evaluation. *Control. Clin. Trials.* 1991;

Dorajoo R, Li R, Ikram MK, Liu J, Froguel P, Lee J, et al. Are C-reactive protein associated genetic variants associated with serum levels and retinal markers of microvascular pathology in Asian populations from Singapore? *PLoS One* [Internet]. 2013 Jul 2 [cited 2016 Sep 30];8(7):e67650. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23844046>

Fisher R. Statistical methods for research workers. *Biol. Monogr. manuals.* 1925.

Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2 edition. Sons JW, editor. New York: Wiley-Interscience; 1981.

Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais.* 2nd ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Frangois C, Delori, Karlotta A, Fitch, Gilbert T, Feke, Dana M, Deupree and JJW. Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessel images on fundus photographs. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988;226:393–9.

Frydkjaer-Olsen U, Soegaard Hansen R, Simó R, Cunha-Vaz J, Peto T, Grauslund J, et al. Correlation between Retinal Vessel Calibre and Neurodegeneration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the European

Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Ophthalmic Res. [Internet]. S. Karger AG; 2016 May 1 [cited 2016 Sep 30];56(1):10–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27054695>

Fuchs SC, Pakter HM, Maestri MK, Beltrami-Moreira M, Gus M, Moreira LB, et al. Are retinal vessels calibers influenced by blood pressure measured at the time of retinography acquisition? PLoS One. Public Library of Science; 2015 Sep 16;10(9).

Gao J, Liang Y, Wang F, Shen R, Wong TY, Peng Y, et al. Retinal vessels change in primary angle-closure glaucoma: the Handan Eye Study. Sci. Rep. [Internet]. Nature Publishing Group; 2015 Apr 30 [cited 2016 Sep 30];5:9585. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25928115>

García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Agudo-Conde C, Patino-Alonso MC, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernandez JA, et al. The role of retinal vessels caliber as a marker of vascular aging in large arteries. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 818–26.

Gatto NM, Varma R, Torres M, Wong TY, Johnson PL, Segal-Gidan F, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive function in Latino adults in Los Angeles. Ophthalmic Epidemiol. 2012;

Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: A guide for non-statisticians. Int. J. Endocrinol. Metab. 2012;10(2):486–9.

Gishti O, Jaddoe VW V, Duijts L, Franco OH, Hofman A, Ikram MK, et al. Influence of breastfeeding on retinal vessel calibers in schoolage children. The Generation R Study. Eur. J. Clin. Nutr. Nature Publishing Group; 2016 Jan 1;70(1):72–7.

Gishti O, Jaddoe VW V, Duijts L, Steegers E, Reiss I, Hofman A, et al. Impact of birth parameters and early life growth patterns on retinal microvascular structure in children: The Generation R Study. Lippincott Williams and Wilkins; 2015a;33(7):1429–37.

Gishti O, Jaddoe VW V, Felix JF, Klaver CCW, Hofman A, Wong TY, et al. Retinal microvasculature and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2015b Apr 1;135(4):678–85.

Gishti O, Jaddoe VW V, Felix JF, Reiss I, Hofman A, Ikram MK, et al. Influence of maternal angiogenic factors during pregnancy on microvascular structure in school-age children. *Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015c Apr 20;65(4):722–8.

Gishti O, Jaddoe VW V, Hofman A, Wong TY, Ikram MK, Gaillard R. Body fat distribution, metabolic and inflammatory markers and retinal microvasculature in school-age children. The Generation R Study. *Int. J. Obes.* Nature Publishing Group; 2015d Oct 1;39(10):1482–7.

Gong W, Hu Y, Niu Y, Wang D, Wang Y, Li Y, et al. Effects of longitudinal body mass index variability on microvasculature over 5 years in adult Chinese. *Obesity*. Blackwell Publishing Inc.; 2016 Mar 1;24(3):743–9.

Gopinath B, Chiha J, Plant AJH, Thiagalingam A, Burlutsky G, Kovoov P, et al. Associations between retinal microvascular structure and the severity and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. Elsevier Ireland Ltd; 2014a;236(1).

Gopinath B, Flood VM, Wang JJ, Burlutsky G, Mitchell P. Lower dairy products and calcium intake is associated with adverse retinal vascular changes in older adults. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* Elsevier; 2014b;24(2):155–61.

Gopinath B, Flood VM, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Mitchell P. Is quality of diet associated with the microvasculature? An analysis of diet quality and retinal vascular calibre in older adults. *Br. J. Nutr.* [Internet]. 2013a Aug 28 [cited 2016 Sep 30];110(4):739–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531363>

Gopinath B, Flood VM, Wang JJ, Smith W, Rochtchina E, Louie JCY, et al. Carbohydrate nutrition is associated with changes in the retinal vascular structure and branching pattern in children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012;95(5):1215–22.

Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, Tan AG, Wong TY, Mitchell P. Influence of blood pressure and body mass index on retinal vascular caliber in preschool-aged children. *J. Hum. Hypertens.* 2013b Sep;27(9):523–8.

Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, Tan AG, Wong TY, Mitchell P. The association between ocular biometry and retinal vascular caliber is comparable from early childhood to adolescence. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013c;54(2):1501–8.

Grunwald JE, Alexander J, Ying G-S, Maguire M, Daniel E, Whittock-Martin R, et al. Retinopathy and chronic kidney disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Arch. Ophthalmol.* (Chicago, Ill. 1960). 2012;

Gu Y-MM, Petit T, Wei F-FF, Thijs L, Jacobs L, Zhang Z-YY, et al. Renal glomerular dysfunction in relation to retinal arteriolar narrowing and high pulse pressure in seniors. *Hypertens. Res.* [Internet]. Japanese Society of Hypertension; 2016 Mar 1 [cited 2016 Sep 30];39(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559607>

Gu YM, Liu YP, Thijs L, Kuznetsova T, Wei FF, Struijker-Boudier HAJ, et al. Central vs. peripheral blood pressure components as determinants of retinal microvessel diameters. *Elsevier BV*; 2014;8(2):35–43.

Guo JY, Qiao YY, Zhang XY, Huo YJ, Zhang BS, Fu XF, et al. Clinical reference value of retinal microvascular changes in patients with cerebral microbleeds. *Int. J. Ophthalmol. International Journal of Ophthalmology (c/o Editorial Office)*; 2014 Dec 8;14(12):2190–3.

Hammer M, Heller T, Jentsch S, Dawczynski J, Schweitzer D, Peters S, et al. Retinal vessel oxygen saturation under flicker light stimulation in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Sep 30];53(7):4063–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22589440>

von Hanno T, Bertelsen G, Broderstad ARAR, Wilsgaard T, Mathiesen EBEB. Serum ferritin and hemoglobin are independently associated with wider

retinal venular caliber: the Tromsø Study 2001-2008. *Investig. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 2013 Oct;54(10):7053–60.

von Hanno T, Bertelsen G, Sjølie AK, Mathiesen EB. Retinal vascular calibres are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromsø Eye Study. *Acta Ophthalmol.* [Internet]. 2014a Feb [cited 2016 Sep 30];92(1):40–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23621797>

von Hanno T, Sjølie AK, Mathiesen EB. Retinal vascular calibre and response to light exposure and serial imaging. *Acta Ophthalmol.* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2014b Aug [cited 2016 Sep 30];92(5):444–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826913>

Hanssen H, Siegrist M, Neidig M, Renner A, Birzele P, Siclovan A, et al. Retinal vessel diameter, obesity and metabolic risk factors in school children (JuvenTUM 3). *Atherosclerosis.* 2012;

Van Hecke M V, Dekker JM, Nijpels G, Stolk RP, Henry RMA, Heine RJ, et al. Are retinal microvascular abnormalities associated with large artery endothelial dysfunction and intima-media thickness? The Hoorn Study. *Clin. Sci. London Engl.* 1979 [Internet]. 2006;110(5):597–604. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16396626

Henderson AD, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V, Kwa VIH, Wong TY, et al. Retinal Microvascular Abnormalities and their Relationship with Hypertension , Cardiovascular Disease , and Mortality. *Surv. Ophthalmol.* 2001;46(1):59–80.

Hilal S, Ong YT, Cheung CY, Tan CS, Venketasubramanian N, Niessen WJ, et al. Microvascular network alterations in retina of subjects with cerebral small vessel disease. *Neurosci. Lett.* Elsevier Ireland Ltd; 2014 Aug 8;577:95–100.

Hu Y, Niu Y, Wang D, Wang Y, Holden BA, He M. The association of longitudinal trend of fasting plasma glucose with retinal microvasculature in people

without established diabetes. Association for Research in Vision and Ophthalmology Inc.; 2015;56(2):842–8.

Huang Q-XX, Zhu P-LL, Huang F, Lin F, Gao Z-HH, Chen F-LL, et al. [The relationship between association of microalbuminuria and retinal vessel diameter in population with essential hypertension]. *Zhonghua nei ke za zhi* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2016 Sep 30];52(4):309–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23925358>

Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for Evaluation of Retinal Microvascular Abnormalities Associated with Hypertension / Sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*. 1999;106(12):2269–80.

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a Pesquisa Clínica: Uma abordagem Epidemiológica*. 3th ed. ARTMED, editor. Porto Alegre; 2008.

Hussain SM, Wang Y, Shaw JE, Magliano DJ, Wong TY, Wluka AE, et al. Retinal arteriolar narrowing and incidence of knee replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. W.B. Saunders Ltd; 2015 Apr 1 [cited 2016 Sep 30];23(4):589–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25596324>

Ikram MAK, de Jong FJ, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, Van Der Lugt A, et al. Retinal Vascular Calibers Associate Differentially With Cerebral Gray Matter and White Matter Atrophy. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2013 Oct;27(4):351–5.

Ikram MK, De Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JCM, Hofman A, Breteler MMB, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004;45(7):2129–34.

Im JC, Shin JP, Kim IT, Park DH. Analysis of Factors Associated with Retinal Vascular Caliber in Normal Korean Subjects. *J. Korean Ophthalmol. Soc.* [Internet]. 2014 [cited 2016 Jul 11];55(4):548. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3341/jkos.2014.55.4.548>

Imhof K, Zahner L, Schmidt-Trucksäss A, Hanssen H. Association of body composition and blood pressure categories with retinal vessel diameters in primary school children. *Hypertens. Res.* [Internet]. Japanese Society of Hypertension; 2016 Jun 1 [cited 2016 Sep 30];39(6):423–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763853>

J. C. Parr, f.r.c.s., and g. F. S. Spears ms. Mathematic relationships between the width of a retinal artery and the widths of its branches j. *Am J Ophthalmol.* 1974;77(4):478–83.

Jin KH, Shin JH, Kang JH. Analysis of Retinal Vascular Calibers with Cardiovascular Risk Factors. *J. Korean Ophthalmol. Soc.* [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 11];56(6):925. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3341/jkos.2015.56.6.925>

Kalyani PS, Fawzi AA, Gangaputra S, van Natta ML, Hubbard LD, Danis RP, et al. Retinal vessel caliber among people with acquired immunodeficiency syndrome: Relationships with visual function. *Am. J. Ophthalmol.* [Internet]. 2012 Mar [cited 2016 Sep 30];153(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019221>

Kamran Ikram M, Wittelman JCM, Vingerling JR, Breteler MMB, Hofman A, De Jong PTVM. Retinal Vessel Diameters and Risk of Hypertension The Rotterdam Study. *Hypertension.* 2006;47:189–94.

Karatzis K, Aissopou EK, Katsana K, Moiragia M, Tentolouris N, Sfikakis PP, et al. Retinal microcirculation in association with caffeinated and alcoholic drinks in subjects at increased cardiovascular risk. *Microcirculation* [Internet]. 2016a Sep 21

[cited 2016 Sep 30]; Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27653024>

Karatzis K, Aissopou EK, Tsirimiagou C, Fatmeli E, Sfikakis PP, Protogerou AD. Association of consumption of dairy products and meat with retinal vessel calibers in subjects at increased cardiovascular risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* [Internet]. Elsevier; 2016b Aug 1 [cited 2016 Sep 30];26(8):752–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27139515>

Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown J, Carter A, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1603–58.

Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Wong TY, Mitchell P. Retinal vessel caliber is associated with the 10-year incidence of glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Sep 30];120(1):84–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23062656>

Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, Taylor B, Wong TY, Tominaga M, et al. Cardiovascular Risk Factors and Retinal Microvascular Signs in an Adult Japanese Population: The Funagata Study. *Ophthalmology.* 2006;113(8):1378–84.

Kawasaki R, Xie J, Cheung N, Lamoureux E, Klein R, Klein BEK, et al. Retinal microvascular signs and risk of stroke: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Stroke.* 2012;

Keel S, Itsiopoulos C, Koklanis K, Vukicevic M, Cameron F, Brazionis L. Physical Activity, Sedentary Behaviors, and Retinal Vascular Caliber in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Asia-Pacific J. Ophthalmol.* (Philadelphia, Pa.) [Internet]. 2016a May [cited 2016 Sep 30];5(3):180–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27003733>

Keel S, Itsiopoulos C, Koklanis K, Vukicevic M, Cameron F, Gilbertson H, et al. Dietary patterns and retinal vascular calibre in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Ophthalmol.* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2016b Aug 1 [cited 2016 Sep 30];94(5):e345-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26749006>

Klein R, Klein BE, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* [Internet]. 1997;95:329-48-50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1298366&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Blood pressure, hypertension and retinopathy in a population. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* [Internet]. 1993;91:207-22-6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1298467&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Klein R, Myers CE, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Wong TY, et al. Relationship of Blood Pressure and Other Factors to Serial Retinal Arteriolar Diameter Measurements Over Time The. *Arch. Ophthalmol.* (Chicago, Ill. 1960) [Internet]. 2012a Aug [cited 2016 Sep 30];130(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893073>

Klein R, Myers CE, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. Changes in retinal vessel diameter and incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* (Chicago, Ill. 1960) [Internet]. 2012b Jun [cited 2016 Sep 30];130(6):749–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22332203>

Knudtson, Michael D., Lee, Kristine E., Wong, Tien Y., Klein, Ronald, Klein, Barbara E.K. Revised_methods_caliber_equivalent_2003.pdf. 2003. p. 143–9.

Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BEK. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr. Eye Res.* [Internet].

2003 Sep [cited 2016 May 29];27(3):143–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14562179>

Kumagai K, Tabara Y, Yamashiro K, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Oishi M, et al. Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: The Nagahama Study. *Lippincott Williams and Wilkins*; 2015 Feb 13;33(2):323–9.

Kurniawan ED, Cheung CY, Tay WT, Mitchell P, Saw S-MM, Wong TY, et al. The relationship between changes in body mass index and retinal vascular caliber in children. *J. Pediatr.* [Internet]. Mosby Inc.; 2014 Dec 1 [cited 2016 Sep 30];165(6):1166–1171.e1. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25262303>

Kurvinen L, Kytö JP, Summanen P, Vesti E, Harju M. Change in retinal blood flow and retinal arterial diameter after intraocular pressure reduction in glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol.* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2014 Sep [cited 2016 Sep 30];92(6). Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24020979>

Lammert A, Hasenberg T, Kräupner C, Schnülle P, Hammes H-P. Improved Arteriole-to-Venule Ratio of Retinal Vessels Resulting From Bariatric Surgery. *Obesity*. 2012;

Lammertyn L, Schutte AE, Smith W, Pieters M, Schutte R. Retinal vessel calibres and haemostasis in black and white South Africans: the SABPA study. *J. Hypertens.* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2015 Dec [cited 2016 Sep 30];33(12):2483–90. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26398852>

Lee J-HH, Kim S-SS, Kim G-TT. Microvascular findings in patients with systemic lupus erythematosus assessed by fundus photography with fluorescein angiography. *Clin. Exp. Rheumatol.* [Internet]. 2013 Nov [cited 2016 Sep 30];31(6):871–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24021339>

Lee, Kim, Lee. Surgically induced changes in retinal vessel diameter, retinal nerve fiber layer thickness, and the optic disc after 23-gauge vitreoretinal surgical procedures. *Int. Eye Sci. International Journal of Ophthalmology* (c/o Editorial Office); 2016 May 8;16(5):801–6.

Lee T-EE, Kim YY, Yoo C. Retinal vessel diameter in normal-tension glaucoma patients with asymmetric progression. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* = *Albr. von Graefes Arch. für Klin. und Exp. Ophthalmol.* [Internet]. Springer Verlag; 2014 Nov [cited 2016 Sep 30];252(11):1795–801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25109787>

De Leon JMS, Cheung CY, Wong TY, Li X, Hamzah H, Aung T, et al. Retinal vascular caliber between eyes with asymmetric glaucoma. Springer Verlag; 2015;253(4):583–9.

Li J-P, Fu J, Zhou J-Q, Wang X-Z, Wang W-Y, Liu N-P. Retinal vessels caliber changes after strabismus surgery: results of 6mo follow-up. *Int. J. Ophthalmol.* [Internet]. 2016a [cited 2016 Sep 30];9(9):1325–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27672600>

Li L-J, Ikram MK, Cheung CY-L, Lee Y-S, Lee L-J, Gluckman P, et al. Effect of maternal body mass index on the retinal microvasculature in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2012a;.

Li L-JJ, Cheung CY-LL, Gazzard G, Chang L, Mitchell P, Wong TY, et al. Relationship of ocular biometry and retinal vascular caliber in preschoolers. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* [Internet]. 2011 Dec [cited 2016 Sep 30];52(13):9561–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22064996>

Li L-JJ, Liao J, Fan Q, Cheung YCL, Kamran Ikram M, Cheng C-YY, et al. Familial correlation of retinal vascular caliber in Singapore Chinese. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* [Internet]. 2013 [cited 2016 Sep 30];54(8):5638–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860760>

Li LJ, Aris I, Su LL, Tint MT, Cheung CYL, Ikram MK, et al. Associations of maternal retinal vasculature with subsequent fetal growth and birth size. *PLoS One*. Public Library of Science; 2015 Apr 24;10(4).

Li LJ, Cheung CYL, Ikram MK, Gluckman P, Meaney MJ, Chong YS, et al. Blood pressure and retinal microvascular characteristics during pregnancy Growing Up in Singapore Towards Healthy outcomes (GUSTO) Study. *Hypertension*. 2012b;.

Li LJ, Liao J, Cheung CYL, Ikram MK, Shyong TE, Wong TY, et al. Assessing the causality between blood pressure and retinal vascular caliber through mendelian randomisation. *Nat. Publ. Gr. Nature Publishing Group*; 2016b Feb 25;6.

Li LJ, Wong TY, Saw SM. Childhood Obesity, Body Fatness Indices, and Retinal Vasculature. *Handb. Nutr. Diet Eye*. Elsevier Inc.; 2014. p. 201–9.

Liew G, Sim DA, Keane PA, Tan AG, Mitchell P, Wang JJ, et al. Diabetic macular ischaemia is associated with narrower retinal arterioles in patients with type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol*. [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2015a Feb 1 [cited 2016 Sep 30];93(1):e45-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25613127>

Liew G, Tufail A, Cosatto VF, Tan AG, Zarranz-Ventura J, Sim DA, et al. Retinal vessel caliber changes in vasculitis. *Retina*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015b Apr 1;35(4):803–8.

Liew G, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Mitchell P. Complete blood count and retinal vessel calibers. *PLoS One*. Public Library of Science; 2014 Jul 18;9(7).

Lim LS, Cheung CY-L, Sabanayagam C, Lim SC, Tai ES, Huang L, et al. Structural changes in the retinal microvasculature and renal function. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;

Lim LS, Ling LH, Ong PG, Foulds W, Tai ES, Wong E, et al. Dynamic responses in retinal vessel caliber with flicker light stimulation in eyes with diabetic

retinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* Association for Research in Vision and Ophthalmology Inc.; 2014 Jul 15;55(8):5207–13.

Lin F, Zhu P-LL, Huang F, Li Q, Yuan Y, Gao Z, et al. Aortic stiffness is associated with the central retinal arteriolar equivalent and retinal vascular fractal dimension in a population along the southeastern coast of China. *Hypertens. Res.* [Internet]. Japanese Society of Hypertension; 2015 May 11 [cited 2016 Sep 30];38(5):342–8. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84929089425&partnerID=tZOtx3y1>

Liu Y-P, Kuznetsova T, Thijs L, Jin Y, Schmitz B, Brand S-M, et al. Are retinal microvascular phenotypes associated with the 1675G/A polymorphism in the angiotensin II type-2 receptor gene? *Am. J. Hypertens.* [Internet]. 2011 Dec [cited 2016 Sep 30];24(12):1300–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21850060>

Liu Y-PP, Kuznetsova T, Jin Y, Thijs L, Asayama K, Gu Y-MM, et al. Heritability of the retinal microcirculation in Flemish families. *Am. J. Hypertens.* [Internet]. 2013 Mar [cited 2016 Sep 30];26(3):392–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23382490>

Lotufo PA, Lotufo PA. Construcao do Estudo Longitudinal de Saude do Adulto (ELSA-Brasil). *Rev. Saude Publica* [Internet]. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2013 Jun [cited 2016 Jul 7];47:3–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102013000800003&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

Louwies T, Panis LI, Kicinski M, De Boever P, Nawrot TS. Retinal microvascular responses to short-term changes in particulate air pollution in healthy adults. *Environ. Health Perspect.* [Internet]. Public Health Services, US Dept of Health and Human Services; 2013 Sep [cited 2016 Sep 30];121(9):1011–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23777785>

Lupton SJ, Chiu CL, Hodgson LAB, Tooher J, Ogle R, Wong TY, et al. Changes in retinal microvascular caliber precede the clinical onset of preeclampsia. *Hypertension*. 2013 Nov;62(5):899–904.

Lupton SJ, Tooher J, Hodgson LA, Lujic S, Chiu CL, Ogle R, et al. OS016. Retinal vascular changes in hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. [Internet]. 2012 Jul [cited 2016 Sep 30];2(3):182–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26105230>

Ma Y, Kawasaki R, Dobson LP, Ruddle JB, Kearns LS, Wong TY, et al. Quantitative analysis of retinal vessel attenuation in eyes with retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Sep 30];53(7):4306–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22661482>

McGowan A, Silvestri G, Moore E, Silvestri V, Patterson CC, Maxwell AP, et al. Evaluation of the retinal vasculature in hypertension and chronic kidney disease in an elderly population of Irish nuns. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2015 Sep 1 [cited 2016 Sep 30];10(9):e0136434. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26327531>

McHugh M. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem. Medica* [Internet]. 2012;22(3):276–82. Available from: http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=132393

Meier MH, Gillespie NA, Hansell NK, Hewitt AW, Hickie IB, Lu Y, et al. Associations between Depression and Anxiety Symptoms with Retinal Vessel Caliber in Adolescents and Young Adults. *Psychosom. Med. Lippincott Williams and Wilkins*; 2014;76(9):732–8.

Meier MH, Shalev I, Moffitt TE, Kapur S, Keefe RSE, Wong TY, et al. Microvascular abnormality in schizophrenia as shown by retinal imaging. *Am. J. Psychiatry*. American Psychiatric Association; 2013 Dec 1;170(12):1451–9.

Moradi A, Sepah YJ, Ibrahim MA, Sophie R, Moazez C, Bittencourt MG, et al. Association of retinal vessel calibre and visual outcome in eyes with diabetic

macular oedema treated with ranibizumab. *Eye (Lond)*. [Internet]. Nature Publishing Group; 2014 Nov 1 [cited 2016 Sep 30];28(11):1315–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25145456>

Moss HE. *Retinal Vascular Changes are a Marker for Cerebral Vascular Diseases*. Current Medicine Group LLC 1; 2015.

Murgan I, Beyer S, Kotliar KE, Weber L, Bechtold-Dalla Pozza S, Dalla Pozza R, et al. Arterial and retinal vascular changes in hypertensive and prehypertensive adolescents. *Am. J. Hypertens*. [Internet]. 2013 Mar [cited 2016 Sep 30];26(3):400–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23382491>

Murphy E. *The Logic of Medicine*. 2nd ed. The Johns Hopkins University Press; 1997.

Myers CE, Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Wong TY, et al. Determinants of retinal venular diameter: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2012 Dec [cited 2016 Sep 30];119(12):2563–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22917892>

Naidu VV, Ismail K, Amiel S, Kohli R, Crosby-Nwaobi R, Sivaprasad S, et al. Associations between Retinal Markers of Microvascular Disease and Cognitive Impairment in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Case Control Study. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2016 Jan 1 [cited 2016 Sep 30];11(1):e0147160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26771382>

Nakagawa S, Oishi A, Ogino K, Makiyama Y, Kurimoto M, Yoshimura N. Association of retinal vessel attenuation with visual function in eyes with retinitis pigmentosa. *Clin. Ophthalmol*. [Internet]. Dove Medical Press Ltd; 2014 Aug 8 [cited 2016 Sep 30];8:1487–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25143709>

Nussbaumer M, Donath L, Fischer M, Schäfer J, Faude O, Zahner L, et al. Effects of acute bouts of endurance exercise on retinal vessel diameters are age and

intensity dependent. *Age (Dordr)*. [Internet]. Kluwer Academic Publishers; 2014 Jun 1 [cited 2016 Sep 30];36(3):9650. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728623>

Okada M, Wong TY, Kawasaki R, Baharuddin NB, Colville D, Buchanan R, et al. Retinal venular calibre is increased in patients with autoimmune rheumatic disease: a case-control study. *Curr. Eye Res.* [Internet]. 2013 Jun 8 [cited 2016 Apr 29];38(October 2012):685–90. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02713683.2012.754046>

Ong YT, De Silva DA, Cheung CY, Chang HM, Chen CP, Wong MC, et al. Microvascular structure and network in the retina of patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2013;

Ooi QL, Tow FKNFH, Deva R, Kawasaki R, Wong TY, Colville D, et al. Microvascular Disease After Renal Transplantation. *S. Karger AG*; 2015 Dec 1;40(6):575–83.

Padhi TR, Das T, Rath S, Pradhan L, Sutar S, Panda KG, et al. Serial evaluation of retinal vascular changes in infants treated with intravitreal bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity in zone I. *Nature Publishing Group*; 2016 Mar 1;30(3):392–9.

Parr JC, Spears GFS. General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am. J. Ophthalmol.* [Internet]. Elsevier Inc.; 1974;77(4):472–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394\(74\)90457-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(74)90457-7)

Pathai S, Gilbert CE, Lawn SD, Weiss HA, Peto T, Cook C, et al. Assessment of candidate ocular biomarkers of ageing in a South African adult population: relationship with chronological age and systemic biomarkers. *Mech. Ageing Dev.* [Internet]. 2013 [cited 2016 Sep 30];134(7–8):338–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23701820>

Pathai S, Weiss HA, Lawn SD, Peto T, D'Costa LM, Cook C, et al. Retinal Arterioles Narrow with Increasing Duration of Anti-Retroviral Therapy in HIV Infection: A Novel Estimator of Vascular Risk in HIV? PLoS One [Internet]. 2012 [cited 2016 Sep 30];7(12):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23251521>

Pauli TW, Gangaputra S, Hubbard LD, Thayer DW, Chandler CS, Peng Q, et al. Effect of image compression and resolution on retinal vascular caliber. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. [Internet]. 2012 Aug [cited 2016 Sep 30];53(9):5117–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736618>

Pekel G, Kılıç ID, Alihanolu Y, Acer S, Yaşar R, Kaya H, et al. Effects of coronary artery bypass grafting surgery on retinal vascular caliber, ocular pulse amplitude and retinal thickness measurements. SAGE Publications Ltd; 2015 May 9;30(4):312–7.

Phan K, Mitchell P, Liew G, Plant AJ, Wang SB, Au C, et al. Association between Retinal Arteriolar and Venule Calibre with Prevalent Heart Failure: A Cross-Sectional Study. PLoS One [Internet]. Public Library of Science; 2015 Dec 1 [cited 2016 Sep 30];10(12):e0144850. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26659133>

Pinsky JL, Klein R. Retinal Arteriolar Diameters and Elevated Blood Pressure. Am. J. Epidemiol. 1999;150(3):263–70.

Poon M, Craig ME, Kaur H, Cusumano J, Sasongko MB, Wong TY, et al. Vitamin D deficiency is not associated with changes in retinal geometric parameters in young people with type 1 diabetes. J. Diabetes Res. [Internet]. 2013 [cited 2016 Sep 30];2013:280691. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23936865>

Priberam. Dicionário Priberam da Língua Portuguesa [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 19]. Available from: <https://www.priberam.pt/dlpo/viés>

Ramm L, Jentsch S, Peters S, Augsten R, Hammer M. Investigation of blood flow regulation and oxygen saturation of the retinal vessels in primary open-angle glaucoma. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* = *Albr. von Graefes Arch. für Klin. und Exp. Ophthalmol.* [Internet]. Springer Verlag; 2014 Nov [cited 2016 Sep 30];252(11):1803–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25112846>

Rönnbäck C, Grønskov K, Larsen M. Retinal vessel diameters decrease with macular ganglion cell layer thickness in autosomal dominant optic atrophy and in healthy subjects. *Acta Ophthalmol.* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2014 Nov 1 [cited 2016 Sep 30];92(7):670–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612963>

Roy MS, Klein R, Janal MN. Relationship of retinal vessel caliber to cardiovascular disease and mortality in African Americans with type 1 diabetes mellitus. *Arch. Ophthalmol.* (Chicago, Ill. 1960). 2012;

Sabanayagam C, Lye WK, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, Wang JJ, et al. Retinal microvascular calibre and risk of diabetes mellitus: a systematic review and participant-level meta-analysis. *Diabetologia* [Internet]. Springer Verlag; 2015 Nov 2 [cited 2016 Sep 30];58(11):2476–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26232097>

Saine PJ, Tyler ME. *Ophthalmic Photography: Retinal Photography, Angiography, and Electronic Imaging*. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2001.

Saito K, Kawasaki Y, Nagao Y, Kawasaki R. Retinal arteriolar narrowing is associated with a 4-year risk of incident metabolic syndrome. *Nutr. Diabetes* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015 Jun 22 [cited 2016 Sep 30];5(6):e165. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nutd.2015.15>

SCHMIDT, M. I. ; Duncan, B. B. ; LOPES AA. Epidemiologia Clínica: Como empregar evidências epidemiológicas na prática clínica. *Epidemiolo.* In:

Naomar de Almeida Filho; Maurício L. Barreto., editor. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.

Schmidt, MI., Duncan, BB., Silva, GA., Menezes, AM., Monteiro, CA., Barreto, SM., Chor, D., Menezes PA. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *Lancet*. 2011;4.

Schuster AK-GG, Fischer JE, Vossmerbaeumer U. A retinal snap shot may indicate individual risk for cardiovascular disease - the MIPH Eye&Health Study. *Int. J. Cardiol.* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2015 Feb 1 [cited 2016 Sep 30];180:30–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25438202>

Siegrist M, Hanssen H, Neidig M, Fuchs M, Lechner F, Stetten M, et al. Association of leptin and insulin with childhood obesity and retinal vessel diameters. *Int. J. Obes. (Lond).* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014 Sep 11 [cited 2016 Sep 30];38(9):1241–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24301134>

De Silva DA, Woon F-P, Manzano JJF, Liu EY, Chang H-M, Chen C, et al. The relationship between aortic stiffness and changes in retinal microvessels among Asian ischemic stroke patients. *J. Hum. Hypertens.* 2012;

Sim J, Wright CC. Interpretation, and Sample Size Requirements The Kappa Statistic in Reliability Studies: Use, Interpretation, and Sample Size Requirements. *Phys Ther* [Internet]. 2005;85(3):257–68. Available from: <http://www.ptjournal.org/cgi/content/abstract/85/3/257%5Cnhttp://www.ptjournal.org/cgi/content/full/85/3/257>

Sim X, Jensen RA, Ikram MK, Cotch MF, Li X, MacGregor S, et al. Genetic Loci for Retinal Arteriolar Microcirculation. *PLoS One*. 2013;

Strauss M, Smith W, Schutte AE. Inter-arm Blood Pressure Difference and its Relationship with Retinal Microvascular Calibres in Young Individuals: The African-PREDICT Study. Elsevier Ltd; 2015 Oct 20;

Sumukadas D, McMurdo M, Pieretti I, Ballerini L, Price R, Wilson P, et al. Association between retinal vasculature and muscle mass in older people. *Arch. Gerontol. Geriatr.* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2015 Nov 1 [cited 2016 Sep 30];61(3):425–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276247>

Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal Vascular Caliber: Systemic, Environmental, and Genetic Associations. *Surv. Ophthalmol.* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Apr 29];54(1):74–95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625708001835>

Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: Beyond the Basics*. 2nd ed. Mississauga, Ontario, Canada: Jones and Bartlett; 2007.

Tan P, Lye DC, Yeo TK, Cheung CY, Thein TL, Wong JG, et al. A prospective case-control study to investigate retinal microvascular changes in acute dengue infection. *Nature Publishing Group*; 2015 Nov 25;5.

Tan PB, Hee OK, Cheung C, Yeo TK, Agrawal R, Ng J, et al. Retinal Vascular Parameter Variations in Patients With Human Immunodeficiency Virus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* [Internet]. 2013 Dec 5 [cited 2016 Apr 29];54(13). Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.13-13081>

Tan Nguyen T, Jin Wang J, Richey Sharrett A, Amirul Islam F, Klein R, Klein BE, et al. Relationship of Retinal Vascular Caliber With Diabetes and Retinopathy The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). 2016;

Terai N, Gedenk A, Spoerl E, Pillunat LE, Stodtmeister R. The short-term effect of flavonoid-rich dark chocolate on retinal vessel diameter in glaucoma patients and age-matched controls. *Acta Ophthalmol.* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2014 Aug [cited 2016 Sep 30];92(5):e341-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24628966>

Tham YC, Cheng CY, Zheng YF, Aung T, Wong TY, Cheung CY. Relationship between retinal vascular geometry with retinal nerve fiber layer and

ganglion cell-inner plexiform layer in nonglaucomatous eyes. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013 Oct 17;54(12):7309–16.

Torres FS, Fuchs SC, Maestri MK, Fuchs FD, Oliveira MM, Moreira LB, et al. Association between carotid intima-media thickness and retinal arteriolar and venular diameter in patients with hypertension: Across-sectional study. *Atherosclerosis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;229(1):134–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.019>

Triantafyllou A, Anyfanti P, Gavriilaki E, Zabulis X, Gkaliagkousi E, Petidis K, et al. Association between retinal vessel caliber and arterial stiffness in a population comprised of normotensive to early-stage hypertensive individuals. *Am. J. Hypertens.* 2014;

Triantafyllou A, Doumas M, Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Zabulis X, Petidis K, et al. Divergent retinal vascular abnormalities in normotensive persons and patients with never-treated, masked, white coat hypertension. *Am. J. Hypertens.* [Internet]. 2013 Mar [cited 2016 Sep 30];26(3):318–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23382481>

Tsai ASH, Wong TY, Lavanya R, Zhang R, Hamzah H, Tai ES, et al. Differential association of retinal arteriolar and venular caliber with diabetes and retinopathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* [Internet]. 2011 Nov [cited 2016 Sep 30];94(2):291–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864932>

Ueda-Consolvo T, Fuchizawa C, Otsuka M, Nakagawa T, Hayashi A. Analysis of retinal vessels in eyes with retinitis pigmentosa by retinal oximeter. *Acta Ophthalmol.* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2015 Sep 1 [cited 2016 Sep 30];93(6):e446-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403794>

Ulaş F, Çelik F, Doğan Ü, Çelebi S. Investigation of acute effects of smoking on retinal vascular caliber in Healthy Young Adults | Sigaranin sağlıklı genç yetişkinlerin retina damar çapı üzerindeki akut etkilerinin araştırılması. *Retina-Vitreus.* 2014;22(1).

Ulaş F, Doğan Ü, Çelik F, Şahin S, Çelebi S. A comparison of short-term effects of intravitreal triamcinolone acetonide and bevacizumab on retinal vascular caliber in patients with diabetic macular edema | Diyabetik maküler ödemi olan hastalarda intravitreal triamsinolon asetonid ve bevacizumabin re. *Retina-Vitreus*. 2013;21(4).

Vargas LCO. *Medición en Salud: Diagnóstico y Evaluación de Resultados Un manual crítico más allá de lo básico*. Bucaramanga, Colombia: UIS, División de Publicaciones; 2010.

Wang JJ, Mitchell P, Leung H, Rochtchina E, Wong TY, Klein R. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: The Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*. 2003;42(4 I):534–41.

Wang SB, Mitchell P, Plant AJH, Phan K, Liew G, Thiagalingam A, et al. Metabolic syndrome and retinal microvascular calibre in a high cardiovascular disease risk cohort. *Br. J. Ophthalmol.* [Internet]. BMJ Publishing Group; 2016 Aug 1 [cited 2016 Sep 30];100(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26531050>

WHO. Unless otherwise noted, all mortality statistics in the text, table and figures are taken from: *Global Health Estimates 2013: Deaths by Cause, Age and Sex, Estimates for 2000–2012* [Internet]. World Heal. Organ. 2014 [cited 2016 Nov 20]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/

Wilcoxon F. *Individual Comparisons by Ranking Methods* Author (s): Frank Wilcoxon Published by : International Biometric Society. *Biometrics Bull.* [Internet]. 1945;1(6):80–3. Available from: <http://www.jstor.org/stable/3001968>

Williams MA, McGowan AJ, Cardwell CR, Cheung CY, Craig D, Passmore P, et al. Retinal microvascular network attenuation in Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement. Diagnosis, Assess. Dis. Monit.* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015 [cited 2016 Sep 30];1(2):229–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dadm.2015.04.001>

Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br. J. Ophthalmol.* 2002a;86:1007–13.

Wong TY, Islam FMA, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, Castro C, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2016 Apr 29];47(6):2341–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2258139&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Wong TY, Klein R, Klein BEK, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal Vessel Diameters and Their Associations with Age and Blood Pressure. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003a;44(11):4644–50.

Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BEK, Sharrett AR, Meuer SM, et al. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: A population-based case-control study. *Ophthalmology.* 2003b;110(5):933–40.

Wong TY, Klein R, Sharrett a R, Schmidt MI, Pankow JS, Couper DJ, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA.* 2002b;287(19):2528–33.

Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The cardiovascular health study. *Ophthalmology.* 2003c;110(4):658–66.

Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, Hubbard LD. A Prospective Cohort Study of Retinal Arteriolar Narrowing and Mortality. *Am. J. Epidemiol.* [Internet]. Oxford University Press; 2004a May 1 [cited 2016 Jul 11];159(9):819–25. Available from: <http://aje.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/aje/kwh119>

Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye

Study: Methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*. 2004b;111(6):1183–90.

Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. 2007;

Wong WYCYCHHCHWHMLLTY. Are Computer-assisted programs for measuring Retinal Vascular Caliber Interchangeable? *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* March 2012, Vol.53, 4113 [Internet]. 2012;53:4113. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2356748>

Xiao W, Gong W, Chen Q, Ding X, Chang B, He M. Association between body composition and retinal vascular caliber in children and adolescents. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* [Internet]. Association for Research in Vision and Ophthalmology Inc.; 2015 Feb 8 [cited 2016 Sep 30];56(2):705–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25574054>

Yanagi M, Misumi M, Kawasaki R, Takahashi I, Itakura K, Fujiwara S, et al. Is the association between smoking and the retinal venular diameter reversible following smoking cessation? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* [Internet]. 2014 Jan 3 [cited 2016 Sep 30];55(1):405–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24302587>

Yang K, Zhan SY, Liang YB, Duan X, Wang F, Wong TY, et al. Association of dilated retinal arteriolar caliber with early age-related macular degeneration: the Handan Eye Study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. = Albr. von Graefes Arch. für Klin. und Exp. Ophthalmol.* [Internet]. 2012 May [cited 2016 Sep 30];250(5):741–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21971892>

Yang X, Deng Y, Gu H, Ren X, Lim A, Snellings T, et al. Relationship of retinal vascular calibre and diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: the Desheng Diabetic Eye Study. *Br. J. Ophthalmol.* [Internet]. BMJ Publishing Group; 2016 Oct 28 [cited 2016 Sep 30];100(10):1359–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823397>

Yau JWY, Xie J, Lamoureux E, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, et al. Retinal microvascular calibre and risk of incident diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* [Internet]. 2012 Feb [cited 2016 Sep 30];95(2):265–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22088792>

Yip WF, Sabanayagam C, Teo BW, Tay WT, Ikram MK, Tai ES, et al. Retinal Microvascular Abnormalities and Risk of Renal Failure in Asian Populations. *PLoS One*. Public Library of Science; 2015 Feb 6;10(2).

Yoo E, Yoo C, Lee B-RR, Lee T-EE, Kim YY. Diagnostic Ability of Retinal Vessel Diameter Measurements in Open-Angle Glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* [Internet]. Association for Research in Vision and Ophthalmology Inc.; 2015 Dec 1 [cited 2016 Sep 30];56(13):7915–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26670828>

Youm DJ, Ha MM, Chang Y, Song SJ. Retinal vessel caliber and risk factors for branch retinal vein occlusion. *Curr. Eye Res.* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Sep 30];37(4):334–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22324736>

Yuan Y, Ikram MK, Vingerling JR, Jiang S, Lin H, Liu M, et al. Retinal vascular caliber and metabolic syndrome in a Chinese population. *Intern. Med. J.* 2012;42(9).

Yu T, Mitchell P., Berry G., Li W. WJ. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:83–89.

Zhu P-LL, Huang F, Lin F, Li Q, Yuan Y, Gao Z, et al. The relationship of retinal vessel diameters and fractal dimensions with blood pressure and cardiovascular risk factors. Metze K, editor. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2014 Sep 4 [cited 2016 Jul 7];9(9):e106551. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25188273>

6. ARTIGO

Validade e Reprodutibilidade das medidas microvasculares da retina: Análise transversal do ELSA-Brasil

William Jones Dartora¹

*Validity and reproducibility of microvascular retinal measures:
Cross-sectional analysis of ELSA-Brasil study*

¹ Programa de Pós Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A ser enviado para revista a definir

Resumo

Introdução

Medidas microvasculares da retina podem contribuir para o entendimento de alterações no sistema vascular na fisiopatologia das doenças crônicas não transmissíveis, sendo obtidas por procedimento não-invasivo e de relativa simples aferição.

Objetivo

Avaliar a acurácia (validade) de medidas microvasculares da retina realizadas por aferidores do ELSA-Brasil em imagens de retinografia recebidas de centro de leitura especializado dos Estados Unidos (padrão-ouro), e a reprodutibilidade de medidas microvasculares da retina na população do ELSA-Brasil.

Métodos

Para avaliação de validade, foram recebidas 25 imagens de retinografia e respectivas leituras do Departamento de Oftamologia da Universidade de Wisconsin (padrão-ouro), sendo cada uma dessas imagens lidas por 5 aferidores do ELSA-Brasil. Para avaliação de reprodutibilidade, foram selecionadas 105 imagens (21 imagens de 5 aferidores), de um total de 12.257 retinografias obtidas de 2010 a 2012 no ELSA-Brasil. Cada imagem foi lida pelo mesmo avaliador e por outro aferidor posteriormente, totalizando 315 leituras. Todas medidas foram realizadas através do software Interactive Vessel Analysis (IVAN). As diferenças entre as leituras foram avaliadas através de gráficos de Bland-Altman e Teste-t pareado. A reprodutibilidade dos aferidores do ELSA-Brasil foi também avaliada através do coeficiente de correlação intraclassa (CCI).

Resultados

A diferença média entre leituras realizadas pelo padrão-ouro e aferidores do ELSA-Brasil foi de 0,16 (IC95% -0,17 a 0,50, $p=0,31$) μm para espessura das arteríolas (CRAE), de -0,21 (IC95% -0,56 a 0,14, $p=0,22$) μm para espessura das vênulas (CRVE) e de 0,0005

(IC95% -0,008 a 0,009, p=0,55) para razão arteríola/vênula (AVR). Os valores médios da amostra de reprodutibilidade do ELSA-Brasil foram de $144,7 \pm 15,5 \mu\text{m}$, $219,4 \pm 24,7 \mu\text{m}$ e $0,65 \pm 0,08$ para CRAE, CRVE e AVR, respectivamente. O CCI intra-avaliador foi de 0,76 (IC95% 0,67 a 0,83) para CRAE, 0,91 (IC95% 0,87 a 0,94) para CRVE e 0,68 (0,56 – 0,77) para AVR. O CCI inter-avaliadores foi de 0,76 (IC95% 0,67 a 0,83) para CRAE, 0,90 (IC95% 0,86 a 0,93) para CRVE e 0,69 (IC95% 0,58 a 0,78) para AVR.

Conclusão

Foram consideradas válidas as medidas microvasculares da retina em comparação ao padrão-ouro, não havendo diferenças estatisticamente significativas. O estudo demonstrou uma boa reprodutibilidade intra e inter-avaliadores no ELSA-Brasil.

Palavras-chave: Arteria Retiniana, Veia Retiniana, Validade dos Resultados, Reprodutibilidade dos Resultados.

Abstract

Introduction

Microvascular measurements of the retina may contribute to understand changes in the vascular system in the physiopathology of chronic non-communicable diseases, being obtained by a non-invasive procedure and a relative simple measurement.

Objective

To evaluate the accuracy (validity) of microvascular retinal measures performed by ELSA-Brasil graders on retinography images received from a specialized reading center in the United States (gold standard), and the reproducibility of retinal microvascular measures in the ELSA-Brasil population.

Methods

For the validity evaluation, 25 retinography images and respective measures of the Department of Ophthalmology of the University of Wisconsin (gold standard) were received, each of these images being measured by 5 ELSA-Brasil graders. For the reproducibility evaluation, 105 images (21 images of 5 graders) were selected from a total of 12,257 retinographies obtained from 2010 to 2012 in ELSA-Brasil. Each image was read by the same grader and by another grader later, totaling 315 readings. All measurements were performed using Interactive Vessel Analysis software (IVAN). Differences between readings were assessed through Bland-Altman graphs and paired T-test. The reproducibility of ELSA-Brasil readers was also assessed using intraclass correlation coefficient (ICC).

Results

The mean difference between readings performed by the gold standard and ELSA-Brasil graders was 0.16 (95% CI -0.17 to 0.50, $p = 0.31$) μm for arterioles caliber (CRAE), -0.21 (95% CI -0.56 to 0.14, $p = 0.22$) μm for venules caliber (CRVE) and 0.0005 (95% CI -0.008 to 0.009, $p = 0.55$) for Arteriole/Venule ratio (AVR). The mean values of the ELSA-Brasil reproducibility sample were $144.7 \pm 15.5 \mu\text{m}$, $219.4 \pm 24.7 \mu\text{m}$ and 0.65 ± 0.08 for CRAE, CRVE and AVR, respectively. The intra-grader ICC was 0.76 (95% CI 0.67 to 0.83) for CRAE, 0.91 (95% CI 0.87 to 0.94) for CRVE and 0.68 (0.56-0, 77) for AVR. The inter-graders ICC was 0.76 (95% CI 0.67 to 0.83) for CRAE, 0.90 (95% CI 0.86 to 0.93) for CRVE and 0.69 (95% CI 0.58 to 0.78) for AVR.

Conclusion

The retinal microvascular measurements were considered valid in comparison to the gold standard, with no statistically significant difference. The study showed good intra and inter-graders reproducibility in ELSA-Brasil.

Keywords: Retinal Vessel Caliber, Reliability, Validity, Intragrader Agreement, Intergrader Agreement.

Introdução

Alterações metabólicas características da etiologia do diabetes, das doenças cardiovasculares e de suas complicações, dentre outras doenças crônicas, podem causar danos ao sistema vascular, refletidos em alterações na espessura dos microvasos da retina (Hubbard et al. 1999; Yip et al. 2015; Yang et al. 2016; Yuan et al. 2012; Henderson et al. 2001; Wong et al. 2003b).

Na literatura são muitos os achados relatando tais associações. Dentre eles, é bem descrito que o Equivalente da Arteríola Central da Retina (CRAE) é maior em indivíduos com diabetes em comparação a indivíduos saudáveis (Tan Nguyen et al. 2016), e que o Equivalente da Vênula Central da Retina (CRVE) é também maior conforme a gravidade da retinopatia em pacientes com diabetes (Wong et al. 2006). Outros estudos também demonstram relações complexas com outras alterações metabólicas, como para albuminúria, que está associada a um calibre arteriolar mais estreito e mais largo em uma curva em U (Awua-Larbi et al. 2011).

A medida microvascular da retina configura-se assim como um método não invasivo, uma janela de observação ao sistema microvascular, permitindo inferências sobre a etiologia das doenças crônicas envolvendo o sistema vascular como um todo (Cheng et al. 2010).

Como qualquer outra aferição em estudo, é necessário que medidas microvasculares da retina sejam precisas e acuradas, para que se encontre de maneira mais adequada o verdadeiro valor a ser medido. Nesse sentido, o presente estudo tem por objetivo avaliar a validade e reprodutibilidade de medidas microvasculares da retina realizadas no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), descrevendo a diferença em comparação a especialistas de um centro especializado de referência (padrão-ouro) e avaliando o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) intra e inter avaliadores no ELSA-Brasil.

Método

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é um estudo multicêntrico que incluiu 15.105 participantes na linha de base entre os anos de 2008-2012, com idades entre 35 e 75 anos, voluntários, funcionários de instituições públicas de ensino superior e pesquisa, nos estados de Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia, Espírito Santo e Minas Gerais (Aquino et al. 2012), que tem por objetivo investigar aspectos epidemiológicos, clínicos e moleculares de doenças crônicas não-transmissíveis, principalmente as cardiovasculares e o diabetes. O ELSA-Brasil foi aprovado por cada um dos comitês de ética e pesquisa das instituições pertencentes ao estudo e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para participação na pesquisa. (Lotufo 2013).

Os dados sócio demográficos e de saúde foram realizados por meio de entrevistas e exames, sendo que todos os entrevistadores e aferidores foram treinados e certificados (Schmidt et al. 2013) para realização de entrevistas e exames.

Peso, altura e pressão arterial foram exames aferidos, em que a pressão arterial foi mensurada três vezes, sendo a média das últimas duas medidas utilizadas nas análises (Benseñor et al. 2013). A glicemia foi determinada por método enzimático de hexoquinase (Fedeli et al. 2013).

Dentre os dados incluídos na coleta do ELSA-Brasil, encontrava-se o exame de retinografia. Para cada participante, foram obtidas quatro fotografias de fundo de olho, correspondentes à mácula de olho direito e esquerdo e disco óptico de olho direito e esquerdo.

Os aferidores foram treinados e certificados por um profissional capacitado no Departamento de Oftamologia da Universidade de Wisconsin (padrão-ouro), para realizar as leituras de medidas microvasculares da retina através do software Interactive Vessel Analysis (IVAN), cedido por seus desenvolvedores, considerando o método de Parr-Hubbard e Knudtson, de acordo com os protocolos pré-estabelecidos (Couper et al. 2002; Hubbard et al. 1999; Knudtson et al. 2003), sem compressão ou zoom de aumento das imagens, para não perder qualidade (Pauli et al. 2012).

A aquisição das imagens de retinografia se deu através do retinógrafo digital não-midriático Canon CR-1, equipado com uma câmera digital Canon EOS 40D (10 MP), podendo fotografar em ângulos de 45°, com diâmetro de pupila igual ou maior que 4 mm.

Para estimativa do Equivalente da Arteriola Central da Retina (CRAE) e do Equivalente da Vênula Central da Retina (CRVE) no software IVAN, foram lidas imagens de disco óptico, preferencialmente de olho direito (de olho esquerdo quando inviável a leitura no olho direito). Foram rejeitadas as imagens que não abriram no software, ou que não se enquadravam no critério de leitura (imagens de pouca luminosidade, de má qualidade visual ou menos de quatro vênulas e/ou arteríolas). A razão arteriola/vênula (AVR) foi calculada considerando CRAE/ CRVE.

Validade

Para o estudo de validade, foram recebidas 25 imagens de retinografia do Departamento de Oftamologia da Universidade de Wisconsin (padrão-ouro) juntamente com um banco de dados referente às leituras das medidas microvasculares da retina (CRAE, CRVE e AVR) através do software Interactive Vessel Analysis (IVAN). Cinco aferidores do estudo ELSA-Brasil leram cada uma das 25 imagens recebidas, totalizando 125 novas leituras, para que assim fosse possível a comparação entre média das medidas realizadas pelos especialistas do padrão-ouro e a média das medidas realizadas pelos aferidores do estudo ELSA-Brasil.

Reprodutibilidade

Para o estudo de reprodutibilidade, foram selecionadas imagens de participantes do ELSA-Brasil previamente lidas por estes cinco aferidores. Para seleção das imagens, cada aferidor teve suas leituras classificadas em quintis, e desses quintis selecionou-se cerca de 1/3 das imagens aleatoriamente, para que fossem captadas imagens de amplo espectro no que diz respeito à espessura dos vasos.

Foram selecionadas 21 imagens de cada um dos cinco aferidores, totalizando 105 imagens. Para avaliar reprodutibilidade intra-avaliador, os aferidores leram novamente

cada uma de suas 21 imagens selecionadas, totalizando 210 leituras para este fim. Para avaliar reprodutibilidade inter-avaliador, realizou-se um sorteio de modo que cada imagem fosse lida também por outro aferidor (ou seja, novas 105 leituras). Desta forma, o estudo de reprodutibilidade contou com 315 leituras. As releituras foram realizadas cerca de dois anos após as primeiras leituras, estando os aferidores devidamente cegos para os valores previamente obtidos.

Análise Estatística

A análise estatística para o estudo de validade e reprodutibilidade se deu por meio do software estatístico SAS versão 9.4, Stata versão 14 MP e SPSS versão 18. Pré-definiu-se o nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. Os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para avaliar a normalidade dos dados. A diferença entre as leituras foi avaliada através dos gráficos de Bland-Altman e testada por teste-t para amostras pareadas.

O Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI) foi utilizado para avaliar reprodutibilidade, considerando que o número de leituras não foi o mesmo por aferidor (cada imagem foi lida duas vezes por um aferidor e mais uma vez por outro aferidor) (Suplemento 1). O método foi baseado no estudo de Shayle R. Searle (Searle 1995), proposto pelo professor Lloyd E. Chambless do Departamento de Bioestatística da Universidade da Carolina do Norte, na cidade de Chapel Hill nos Estados Unidos da America, em que considerou-se na programação SAS a modelagem de PROC MIXED, que por sua vez auxilia na estrutura de covariância, incluindo componentes de variância, erro padrão e efeitos aleatórios.

Os critérios propostos por Hinkle Wiersma foram utilizados na interpretação do CCI: correlação moderada (0,50 – 0,70), alta (0,70 – 0,90) e muito alta (0,90 – 1,00) (Wiersma 2003).

Resultados

A amostra teve uma distribuição normal e as medidas microvasculares da retina das 25 imagens disponibilizadas pelo padrão-ouro são apresentadas na Tabela 1. A média do CRAE aferida pelos avaliadores do ELSA-Brasil e do padrão-ouro foi de $138,2 \pm 11,6 \mu\text{m}$ e $138,0 \pm 11,5 \mu\text{m}$, respectivamente, com diferença média de $0,16 \mu\text{m}$ (IC95% -0,17 a 0,50, $p=0,31$). A média de CRVE dos aferidores do ELSA-Brasil foi de $198,3 \pm 21,7 \mu\text{m}$ e dos aferidores do padrão-ouro foi de $198,5 \pm 21,7 \mu\text{m}$, com diferença média de $-0,21 \mu\text{m}$ (IC95% -0,56 a 0,14, $p=0,22$). A AVR média estimada por aferidores do ELSA-Brasil e pelo padrão-ouro foi de $0,70 \pm 0,07$ para ambos (diferença média = $0,0005 \mu\text{m}$, IC95% -0,008 a 0,009, $p=0,55$).

O gráfico de Bland-Altman (Figura 1) permite observar que as diferenças obtidas entre as médias das leituras das medidas microvasculares realizadas pelos cinco aferidores do ELSA-Brasil em comparação ao padrão-ouro se distribuem de forma similar ao longo do espectro de valores destas medidas. O valor máximo de diferença foi de $1,78 \mu\text{m}$ para a espessura das arteríolas (CRAE), sendo que para 84% das imagens as diferenças não chegaram a $1,0 \mu\text{m}$. As medidas de vênulas (CRVE) apresentaram diferença máxima de $1,87 \mu\text{m}$ e 80% das imagens tiveram diferenças inferiores a $1,0 \mu\text{m}$. Para a razão A/V (AVR), a diferença máxima foi de 0,009, sendo que para 76% das imagens as diferenças foram inferiores a 0,005.

Para o estudo de reprodutibilidade, das 12.257 imagens de retinografia lidas no ELSA-Brasil, foram relidas 105 imagens. Nesta amostra, 63,8% eram mulheres, predominantemente de cor branca 44,8%, em que 48,6% encontravam-se na faixa etária dos 45-54 anos de idade, com ensino superior completo para 61%, sendo que 25,7% eram hipertensos e 20% tinham diabetes. A média de idade era de $51,4 \pm 7,9$ anos (mínimo e máximo: 36 e 73 anos), o peso médio foi de $72,5 \pm 13,6 \text{kg}$ (mínimo e máximo: 46,7 e 107,4kg), a altura média foi de $165,6 \pm 9,7 \text{cm}$ (mínimo e máximo: 146,5 e 190,9cm), o índice de massa corporal (IMC) médio foi de $26,3 \pm 4,1 \text{kg/m}^2$ para homens (mínimo e máximo: 17,3 e 37,5 kg/m^2) e para mulheres de $26,3 \pm 4,3 \text{kg/m}^2$ (mínimo e máximo: 18,6 e 36,0 kg/m^2), a pressão arterial sistólica média foi de $117,9 \pm 16,5 \text{mmHg}$ (mínimo e máximo: 86,5 e 172,5mmHg) e a diastólica de $74,9 \pm 10,7 \text{mmHg}$ (mínimo e máximo: 48,0 e 98,0mmHg) (Tabela 2).

A distribuição dos valores microvasculares da retina na amostra de reprodutibilidade (n=105) se aproxima aos valores encontrados para o ELSA-Brasil como um todo (n=12.257), conforme apresentado na Tabela 3.

No estudo de reprodutibilidade, o CCI intra-avaliador para CRAE, CRVE e AVR foi de 0,76 (IC95% 0,67 a 0,83), 0,91 (IC95% 0,87 a 0,94) e 0,68 (IC95% 0,56 a 0,77), respectivamente. O CCI inter-avaliadores foi de 0,76 (IC95% 0,67 a 0,83), 0,90 (IC95% 0,86 a 0,93) e 0,69 (IC95% 0,58 – 0,78) para CRAE, CRVE e AVR, respectivamente (Tabela 4).

O gráfico de Bland-Altman (Figura 2) permite observar que as diferenças obtidas entre as leituras repetidas pelos aferidores do ELSA-Brasil se distribuem de forma similar ao longo do espectro de valores destas medidas. Nas medidas aferidas intra-avaliador, as diferenças não chegam a 10 μ m em 75,2% das medidas de arteríola (CRAE) e 86,7% das medidas de vênula (CRVE). Para a variável razão A/V (AVR), 90,5% da amostra tem diferença menor que 0,1 μ m. Nas medidas inter-avaliadores, as diferenças não chegam a 10 μ m em 71,4% das medidas de arteríola (CRAE) e 74,3% das medidas de vênula (CRVE). Para a variável razão A/V (AVR), 89,5% da amostra tem diferença menor que 0,1 μ m.

Discussão

No presente estudo, a validade e a reprodutibilidade das medidas microvasculares da retina, avaliadas em uma amostra de 25 imagens recebidas do Departamento de Oftamologia da Universidade de Wisconsin (padrão-ouro) e em uma amostra 105 imagens do estudo ELSA-Brasil, respectivamente, indicam que as estimativas da espessura de arteríolas e vênulas da retina são suficientemente acuradas e precisas.

No que se refere à validade, a magnitude das diferenças em sua maioria são inferiores a 1% dos valores absolutos das medidas da espessura desses microvasos, conforme demonstrado na comparação da escala de valores dos eixos dos gráficos de Bland-Altman. Tais diferenças, além de clinicamente irrelevantes, não foram estatisticamente significativas.

Quanto à reprodutibilidade, a concordância entre medidas realizadas repetidamente pelo mesmo aferidor foi muito alta tanto para a espessura de arteríolas como de vênulas, conforme $ICC > 0,90$, e a concordância entre observadores foi alta, sendo $ICC > 0,70$ para ambos microvasos. A concordância intra e inter observadores para a variável de razão entre arteríola e vênula foi moderada (ICC de 0,68 e 0,69 intra e interobservador, respectivamente). Tal achado pode se dar pelo fato da razão depender de erros de duas variáveis conjuntamente (CRAE e CRVE) e também pelo fato do ICC ser uma estimativa de proporção da variabilidade dos dados e a razão ser tipicamente menos dispersa do que os valores das espessuras.

Estes resultados são compatíveis com outros descritos na literatura. No estudo Atherosclerosis Risk Communities Study (ARIC) foi estimada a reprodutibilidade da leitura de 140 imagens de retinografia para avaliação intra-avaliador e 151 imagens para inter-avaliador. A concordância obtida foi alta para a espessura de vênulas, sendo ICC de 0,89 e 0,77 intra e inter-avaliador, respectivamente (Hubbard et al. 1999). Ainda no estudo ARIC, foi também avaliada a reprodutibilidade de dois aferidores na obtenção de imagens diferentes no mesmo dia, resultando em ICC de 0,76 para CRAE, 0,75 para CRVE e 0,72 para AVR, e em dias diferentes, com ICC de 0,74 para CRAE, 0,79 para CRVE e 0,69 para AVR (Couper et al. 2002).

Outros estudos também descrevem a reprodutibilidade dessas medidas. No Beaver Dam Eye Study (BDES) a reprodutibilidade foi avaliada para 40 imagens de retinografia, com CCI de 0,78 e 0,99 inter e intra-avaliadores (Wong et al. 2003a), no entanto sem descrever para qual medida microvascular. Neste mesmo estudo foi avaliada o coeficiente de correlação de Pearson entre os olhos direito e esquerdo para os diâmetros de arteríola ($r = 0,71$), vênula ($r = 0,74$) e razão A/V ($r = 0,49$) (Wong et al. 2004). O Cardiovascular Health Study (CHS) descreveu a reprodutibilidade intra e inter-avaliadores em 71 e 69 indivíduos, respectivamente, com CCI de 0,67 e 0,91, mas também sem indicar para qual medida microvascular da retina (Wong et al. 2002). No Singapore Cohort Study of Risk Factors for Myopia (SCORM), em 50 imagens, os pesquisadores avaliaram a reprodutibilidade intra-avaliador com apenas um aferidor. O CCI obtido para CRAE foi de 0,85 e para CRVE de 0,97, indicando alta reprodutibilidade neste avaliador (Cheung et al. 2007). Já o Singapore Malays Eye Study (SiMES) descreveu, para 44 imagens, CCI

intra-avaliador de 0,88 para CRAE e 0,92 para CRVE, e inter-avaliadores de 0,88 para CRAE e 0,87 para CRVE (Bhuiyan et al. 2014; Knudtson et al. 2003).

Busca-se, com as medidas microvasculares da retina, melhor entender alterações ao sistema vascular de uma maneira não invasiva. Couper *et al* (2002), no entanto, salientam algumas limitações que estudos epidemiológicos sofrem a respeito deste método. Em relação a outros exames rotineiramente realizados para avaliação de fatores de risco e repercussões clínicas tradicionais na etiologia das doenças crônicas, a retinografia possui relativamente menor número de pesquisadores treinados para sua aferição e, mesmo seguindo protocolos padronizados, os erros obtidos na leitura das medidas microvasculares são inerentes ao processo de medição (Couper et al. 2002). Tais limitações afetam inevitavelmente o presente estudo. Ainda assim, obteve-se satisfatória validade e reprodutibilidade, mesmo ao considerar um intervalo relativamente grande de tempo entre as primeiras aferições (cerca de dois anos) e com maior número de aferidores que maioria dos estudos.

Entretanto, um crescente número de publicações com dados de retinografia envolvendo doenças metabólicas é observado nos últimos anos. Dentre eles, cita-se, por exemplo, a associação entre medidas microvasculares da retina com o índice de pulsabilidade da artéria carótida interna (Agladioglu et al. 2015), com comprometimento cognitivo em diabetes mellitus tipo 2 (Naidu et al. 2016), disfunção renal (Gu et al. 2016), padrões alimentares inadequados na infância (Keel et al. 2016), pressão arterial elevada (Li et al. 2016), índice de massa corporal elevado (Gong et al. 2016) e alterações em níveis de adiponectina (Beltrami-Moreira et al. 2015), entre outras.

Em resumo, nosso estudo sugere forte validade das medidas microvasculares da retina no ELSA-Brasil em comparação ao padrão-ouro, em que não foram observadas diferenças clinicamente e estatisticamente significativas, e boa reprodutibilidade comparando-se a variabilidade intra-avaliador e inter-avaliador. Estudos posteriores, analisando a associação dessas medidas microvasculares da retina com disfunções metabólicas, como no ELSA-Brasil, poderão contribuir para melhor compreender alterações no processo-saúde doença e prever eventos relacionados a essas disfunções.

Referências

Agladioglu K, Pekel G, Citisli V, Yagci R. Choroidal thickness and retinal vascular caliber correlations with internal carotid artery Doppler variables. *J. Clin. Ultrasound*. John Wiley and Sons Inc.; 2015 Nov 1;43(9):567–72.

Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *Am. J. Epidemiol.* 2012;175(4):315–24.

Awua-Larbi S, Wong TY, Cotch MF, Durazo-Arvizu R, Jacobs DR, Klein BEK, et al. Retinal arteriolar caliber and urine albumin excretion: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* [Internet]. 2011 Nov [cited 2016 Sep 30];26(11):3523–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398363>

Beltrami-Moreira M, Qi L, Maestri MK, Fuchs FD, Pakter HM, Moreira LB, et al. Association between plasma adiponectin and arteriolar vessel caliber among elderly hypertensive subjects. *J. Am. Soc. Hypertens.* Elsevier Ireland Ltd; 2015 Aug 1;9(8):620–7.

Benseñor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Mendes MF, Caetano EI, et al. Routines of organization of ELSA-Brasil investigation center. *Rev. Saude Publica.* 2013;47(Supl 2):37–47.

Bhuiyan A, Karmakar C, Kawasaki R, Lamoureux E, Ramamohanarao K, Kanagasingam Y, et al. Retinal artery and venular caliber grading: A semi-automated evaluation tool. *Comput. Biol. Med.* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2016 Sep 30];44(1):1–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482513001923?np=y>

Cheng CY, Reich D, Wong TY, Klein R, Klein BEK, Patterson N, et al. Admixture mapping scans identify a locus affecting retinal vascular caliber in hypertensive African Americans: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. 2010 Apr;6(4).

Cheung N, Islam FMA, Saw SM, Shankar A, De Haseth K, Mitchell P, et al. Distribution and associations of retinal vascular caliber with ethnicity, gender, and birth parameters in young children. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48(3):1018–24.

Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, Wong TY, Sorlie PD, Cooper LS, et al. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2002;133(1):78–88.

Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimente RA, Maniero VC, et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev. Saude Publica.* 2013;47(2):63–71.

Gong W, Hu Y, Niu Y, Wang D, Wang Y, Li Y, et al. Effects of longitudinal body mass index variability on microvasculature over 5 years in adult Chinese. *Obesity.* Blackwell Publishing Inc.; 2016 Mar 1;24(3):743–9.

Gu Y-MM, Petit T, Wei F-FF, Thijs L, Jacobs L, Zhang Z-YY, et al. Renal glomerular dysfunction in relation to retinal arteriolar narrowing and high pulse pressure in seniors. *Hypertens. Res.* [Internet]. Japanese Society of Hypertension; 2016 Mar 1 [cited 2016 Sep 30];39(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559607>

Henderson AD, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V, Kwa VIH, Wong TY, et al. Retinal Microvascular Abnormalities and their Relationship with Hypertension , Cardiovascular Disease , and Mortality. *Surv. Ophthalmol.* 2001;46(1):59–80.

Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for Evaluation of Retinal Microvascular Abnormalities Associated with Hypertension / Sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology.* 1999;106(12):2269–80.

Keel S, Itsiopoulos C, Koklanis K, Vukicevic M, Cameron F, Gilbertson H, et al. Dietary patterns and retinal vascular calibre in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Ophthalmol.* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2016 Aug 1 [cited

2016 Sep 30];94(5):e345-52. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26749006>

Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BEK. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr. Eye Res.* [Internet]. 2003 Sep [cited 2016 May 29];27(3):143–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14562179>

Li LJ, Liao J, Cheung CYL, Ikram MK, Shyong TE, Wong TY, et al. Assessing the causality between blood pressure and retinal vascular caliber through mendelian randomisation. *Nat. Publ. Gr. Nature Publishing Group*; 2016 Feb 25;6.

Lotufo PA. Construcao do Estudo Longitudinal de Saude do Adulto (ELSA-Brasil). *Rev. Saude Publica* [Internet]. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2013 Jun [cited 2016 Jul 7];47:3–9. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102013000800003&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

Naidu VV, Ismail K, Amiel S, Kohli R, Crosby-Nwaobi R, Sivaprasad S, et al. Associations between Retinal Markers of Microvascular Disease and Cognitive Impairment in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Case Control Study. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2016 Jan 1 [cited 2016 Sep 30];11(1):e0147160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26771382>

Pauli TW, Gangaputra S, Hubbard LD, Thayer DW, Chandler CS, Peng Q, et al. Effect of image compression and resolution on retinal vascular caliber. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* [Internet]. 2012 Aug [cited 2016 Sep 30];53(9):5117–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736618>

Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, Menezes GM de S, et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. *Rev. Saude Publica* [Internet]. 2013;47(Supl 2):105–12. Available from:
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102013000400105&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

Searle SR. An overview of variance component estimation. *Metrika*. 1995;42(1):215–30.

Tan Nguyen T, Jin Wang J, Richey Sharrett A, Amirul Islam F, Klein R, Klein BE, et al. Relationship of Retinal Vascular Caliber With Diabetes and Retinopathy The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). 2016;

Wiersma & JH. Rule of Thumb for Interpreting the Size of a Correlation Coefficient. 5th, editor. *Appl. Stat. Behav. Sci.* 2003.

Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86:1007–13.

Wong TY, Islam FMA, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, Castro C, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2016 Apr 29];47(6):2341–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2258139&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Wong TY, Klein R, Klein BEK, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal Vessel Diameters and Their Associations with Age and Blood Pressure. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003a;44(11):4644–50.

Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BEK, Sharrett AR, Meuer SM, et al. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: A population-based case-control study. *Ophthalmology.* 2003b;110(5):933–40.

Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: Methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology.* 2004;111(6):1183–90.

Yang X, Deng Y, Gu H, Ren X, Lim A, Snellings T, et al. Relationship of retinal vascular calibre and diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: the Desheng Diabetic Eye Study. *Br. J. Ophthalmol.* [Internet]. BMJ Publishing Group; 2016 Oct 28 [cited 2016 Sep 30];100(10):1359–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823397>

Yip WF, Sabanayagam C, Teo BW, Tay WT, Ikram MK, Tai ES, et al. Retinal Microvascular Abnormalities and Risk of Renal Failure in Asian Populations. *PLoS One*. Public Library of Science; 2015 Feb 6;10(2).

Yuan Y, Ikram MK, Vingerling JR, Jiang S, Lin H, Liu M, et al. Retinal vascular caliber and metabolic syndrome in a Chinese population. *Intern. Med. J.* 2012;42(9).

Tabela 1. Medidas microvasculares da retina aferidas no Departamento de Oftamologia da Universidade de Wisconsin (padrão-ouro) e realizadas no ELSA-Brasil (n=25).

	ELSA-Brasil^a	Padrão-ouro^a	Diferença^b	p[*]
<i>Equivalente da Arteriola Central da Retina (μm)</i>	138,2 ± 11,6	138,0 ± 11,5	0,16 (-0,17 – 0,50)	0,31
<i>Equivalente da Vênula Central da Retina (μm)</i>	198,3 ± 21,7	198,5 ± 21,7	-0,21 (-0,56 – 0,14)	0,22
<i>Razão Arteriola/Vênula</i>	0,70 ± 0,07	0,70 ± 0,07	0,0005 (-0,008 – 0,009)	0,55

a: média e desvio padrão; b: diferença média e intervalo de confiança de 95%; *: valor de p do Teste-t para dados pareados.

Tabela 2. Caracterização da amostra de reprodutibilidade de medidas microvasculares da retina do ELSA-Brasil, segundo variáveis sócio-demográficas e de saúde (n=105).

	N (%) ou média ± desvio padrão
Sexo	
Feminino	67 (63,8)
Cor da pele / Raça	
Brancos	47 (44,8)
Pardos	33 (31,4)
Pretos	20 (19,1)
Outros	5 (4,8)
Idade (anos)	51,4 ± 7,9
Idade categorizada	
35 - 44	22 (21,0)
45 - 54	51 (48,6)
55 - 64	24 (22,9)
65 - 74	8 (7,6)
Nível Educacional	
Ensino Fundamental Incompleto	2 (1,9)
Ensino Fundamental completo	4 (3,8)
Ensino Médio Completo	35 (33,3)
Ensino Superior completo	64 (61,0)
Hipertensão arterial	
Sim	27 (25,7)
Diabetes Mellitus	
Sim	21 (20,0)
Peso (kg)	72,5 ± 13,6
Altura (m)	165,6 ± 9,7
IMC (kg/m²)	
Homem	26,3 ± 4,1
Mulher	26,3 ± 4,3
PAS média (mmHg)	117,9 ± 16,5
PAD média (mmHg)	74,9 ± 10,7

IMC – Índice de Massa Corporal, PAS – Pressão Arterial Sistólica, PAD – Pressão Arterial Diastólica.

Tabela 3. Distribuição das medidas microvasculares da retina na amostra de reprodutibilidade (n=105) e na totalidade do ELSA-Brasil (n=12.257).

Variáveis	Amostra	Totalidade
	ELSA-Brasil	ELSA-Brasil
<i>Equivalente da Arteriola Central da Retina (μm)</i>	144,6 \pm 15,5	146,9 \pm 15,0
<i>Equivalente da Vênula Central da Retina (μm)</i>	219,4 \pm 24,7	218,3 \pm 20,6
<i>Razão Arteriola/Vênula</i>	0,65 \pm 0,08	0,68 \pm 0,07

Dados expressos em média \pm desvio padrão.

Tabela 4. Reprodutibilidade intra-avaliador e inter-avaliadores de medidas microvasculares da retina no ELSA-Brasil (n=105).

Medida	Coefficiente de Correlação Intraclassa (CCI) (IC95%)	
	Intra-avaliador	Inter-avaliadores
CRAE, μm	0,76 (0,67 – 0,83)	0,76 (0,69 – 0,82)
CRVE, μm	0,91 (0,87 – 0,94)	0,90 (0,86 – 0,93)
AVR	0,68 (0,56 – 0,77)	0,69 (0,58 – 0,78)

CRAE – Equivalente da Arteríola Central da Retina, CRVE – Equivalente da Vênula Central da Retina, AVR – Razão arteríola/vênula

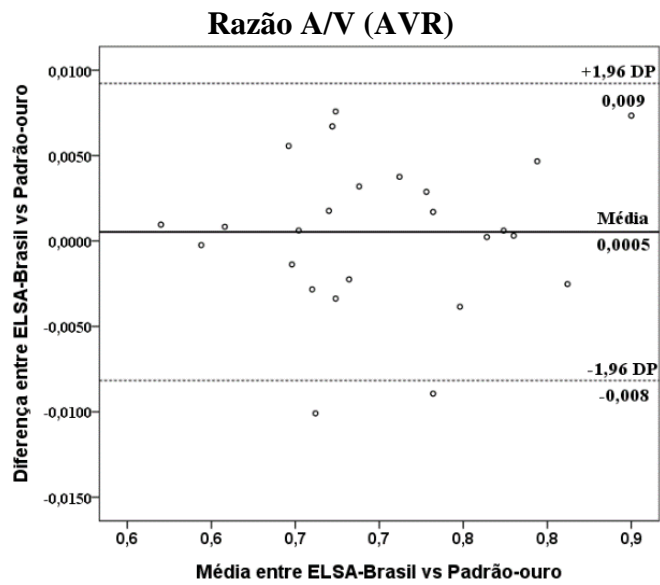
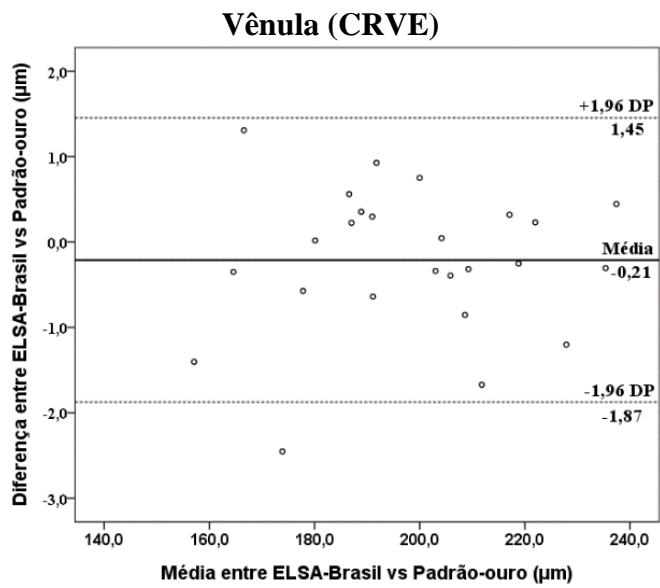
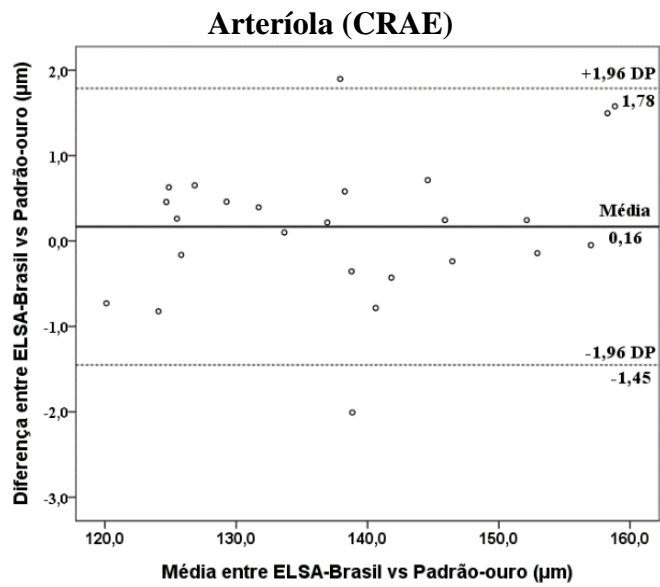


Figura 1: Diferença das medidas microvasculares da retina entre aferidores do ELSA-Brasil vs. padrão-ouro. Linhas tracejadas indicam $\pm 1,96$ desvio padrão da diferença média, indicada pela linha preta.

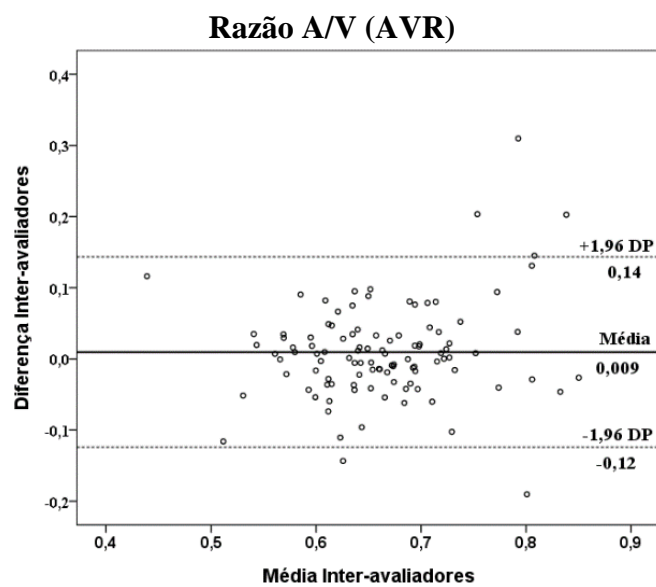
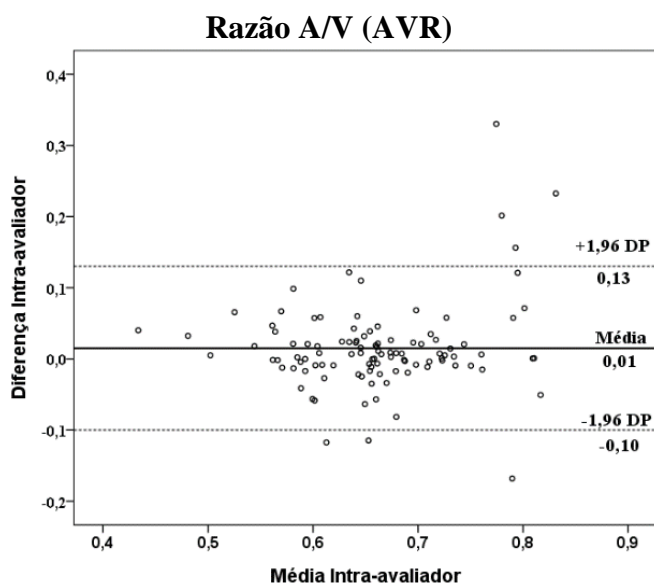
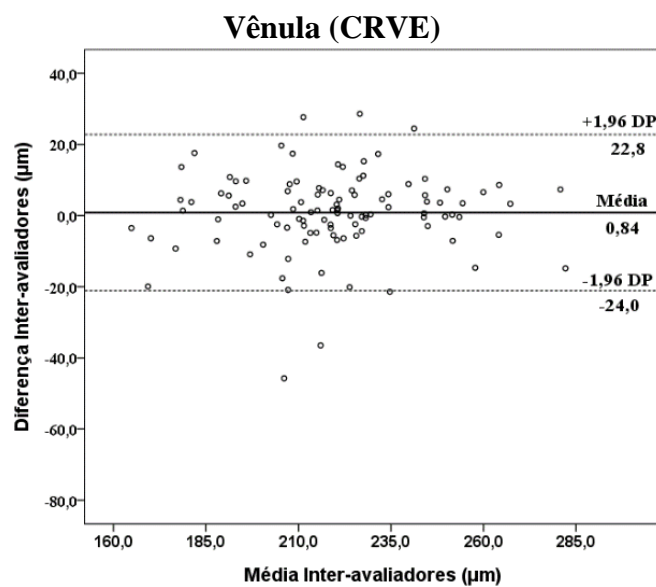
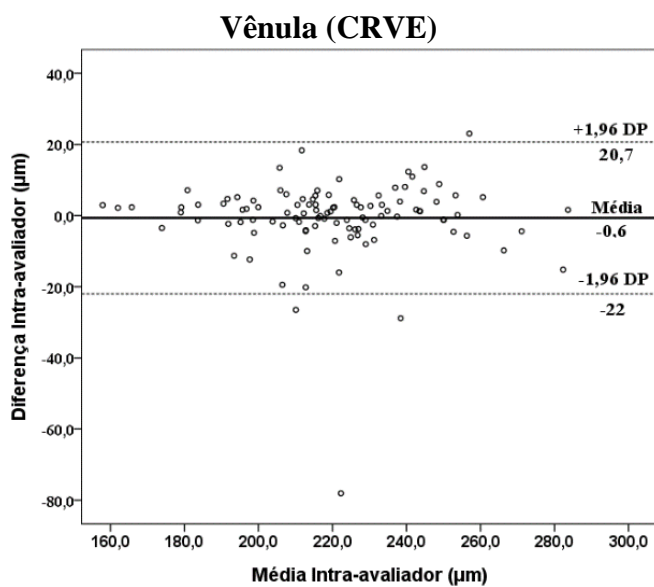
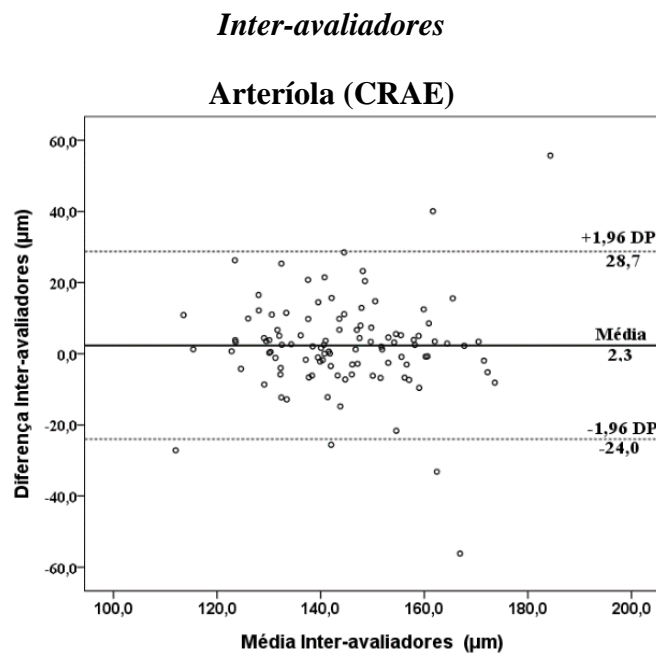
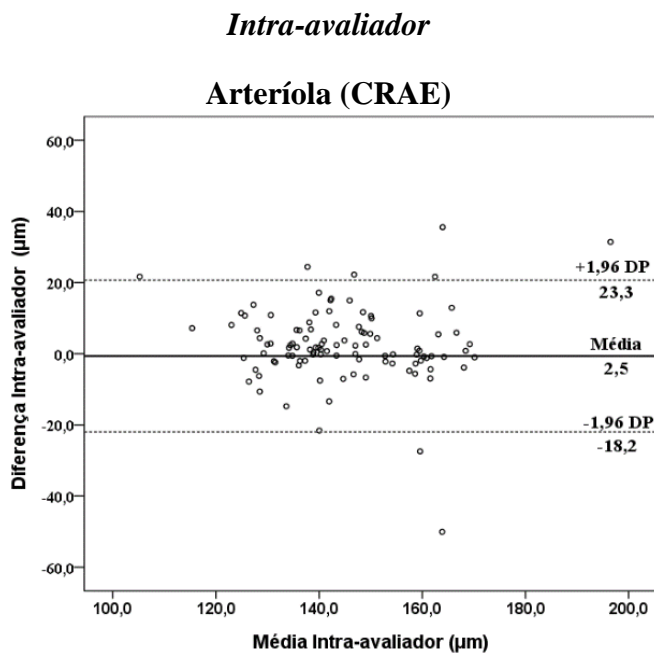


Figura 2: Diferença das medidas microvasculares da retina intra-avaliador e inter-avaliadores. Linhas tracejadas indicam $\pm 1,96$ desvio padrão da diferença média, indicada pela linha preta.

Suplemento 1 – Coeficiente de correlação intraclasse proposto por Dr. Lloyd E. Chambless.

Y is the variable whose repeatability we study.

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \epsilon_{ijk}$$

$$\alpha \sim N(0, \sigma^2_\alpha), \quad \beta \sim N(0, \sigma^2_\beta), \quad \epsilon \sim N(0, \sigma^2_e)$$

People (α , ID) Reader (β , R) Repeats (ϵ , e)

$i = 1, \dots, n$

$j = 1, \dots, p$

$k = 1, \dots, n_{ij}$

For any ID = i , $m_i = \sum_{j=1}^p n_{ij}$ for all i , so $m_i =$ obs per i .

Assume $m_i = m$ for all ID. (Exclude obs for which this is false or keep only m if there are more).

We will work with the mean sums of squares:

$$MSS_\alpha = \frac{1}{n-1} \left[\left(\sum_{i=1}^n \frac{Y^2_{i..}}{m} \right) - \frac{Y^2_{...}}{nm} \right]$$

$$MSS_\beta = \frac{1}{p-1} \left[\left(\sum_{j=1}^p \frac{Y^2_{.j.}}{n_j} \right) - \frac{Y^2_{...}}{nm} \right]$$

$$MSS_e = \frac{1}{g} \left[\left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p I(n_{ij} \geq 2) \left(\sum_{k=1}^{n_{ij}} Y^2_{ijk} - \frac{Y^2_{ij.}}{n_{ij}} \right) \right) \right]$$

where $n_j = \sum_{i=1}^n n_{ij}$, $I(n_{ij} \geq 2)$ is 1 when $n_{ij} \geq 2$ and 0 otherwise, and

$$g = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p I(n_{ij} \geq 2)(n_{ij} - 1).$$

$$\begin{aligned}
Y_{i..} &= \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{n_{ij}} Y_{ijk} = m(\mu + \alpha_i) + \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{n_{ij}} \beta_j + \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{n_{ij}} \epsilon_{ijk} \\
&= m(\mu + \alpha_i) + \sum_{j=1}^p n_{ij} \beta_j + \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{n_{ij}} \epsilon_{ijk} \\
Y_{...} &= \sum_{i=1}^n Y_{i..} = m n \mu + m \alpha_{.} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p n_{ij} \beta_j + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{n_{ij}} \epsilon_{ijk} \\
&= m n \mu + m \alpha_{.} + \sum_{j=1}^p \left(\sum_{i=1}^n n_{ij} \right) \beta_j + \sum_i \sum_j \sum_k \epsilon_{ijk} \\
&\quad \text{for } \alpha_{.} = \sum_{i=1}^n \alpha_i.
\end{aligned}$$

Note that $\left(\sum_{k=1}^{n_{ij}} Y^2_{ijk} - \frac{Y^2_{ij.}}{n_{ij}} \right) = 0$ when $n_{ij} = 1$.

$$E(MSS_{\alpha}) = \frac{1}{n-1} \left[\left(\sum_{i=1}^n \frac{E(Y^2_{i..})}{m} \right) - \frac{E(Y^2_{...})}{nm} \right]$$

$$Y^2_{i..} = (m\mu)^2 + \sum_{j=1}^p n_{ij}^2 \beta_j^2 + m^2 \alpha_i^2 + \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{n_{ij}} \epsilon^2_{ijk} + \text{Cross-product terms with zero expectation.}$$

$$E(Y^2_{i..}) = (m\mu)^2 + \left(\sum_{j=1}^p n^2_{ij} \sigma^2_{\beta} \right) + m^2 \sigma^2_{\alpha} + m \sigma^2_e$$

$$\begin{aligned}
Y^2_{...} &= m^2 n^2 \mu^2 + m^2 \alpha^2_{.} + \sum_{j=1}^p \left(\sum_{i=1}^n n_{ij} \right)^2 \beta_j^2 + \\
&\quad \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{n_{ij}} \epsilon^2_{ijk} + \text{terms with zero expectation}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
E(Y^2 \dots) &= m^2 n^2 \mu^2 + m^2 n \sigma_\alpha^2 + \sum_{j=1}^p \left(\sum_{i=1}^n n_{ij} \right)^2 \sigma_\beta^2 + n m \sigma_e^2 \\
E(MSS_\alpha) &= \frac{1}{m(n-1)} \left[nm^2 \mu^2 + \left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p n_{ij}^2 \right) \sigma_\beta^2 + n m^2 \sigma_\alpha^2 + \right. \\
&\quad \left. n m \sigma_e^2 - \left(m^2 n \mu^2 + m^2 \sigma_\alpha^2 + \frac{1}{n} \sum_{j=1}^p \left(\sum_{i=1}^n n_{ij} \right)^2 \sigma_\beta^2 + m \sigma_e^2 \right) \right] \\
&= \frac{1}{m(n-1)} \left[(n-1)m^2 \sigma_\alpha^2 \right. \\
&\quad \left. + \left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p n_{ij}^2 - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^p \left(\sum_{i=1}^n n_{ij} \right)^2 \right) \sigma_\beta^2 \right. \\
&\quad \left. + (n-1)m \sigma_e^2 \right] \\
&= m \sigma_\alpha^2 + \frac{1}{m(n-1)} \left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p n_{ij}^2 - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^p \left(\sum_{i=1}^n n_{ij} \right)^2 \right) \sigma_\beta^2 + \sigma_e^2
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
E(MSS_\alpha) &= m \sigma_\alpha^2 + \frac{1}{m(n-1)} \left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p n_{ij}^2 - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^p n_j^2 \right) \sigma_\beta^2 \\
&\quad + \sigma_e^2 \quad (A)
\end{aligned}$$

$$\text{where } n_j = \sum_{i=1}^n n_{ij} .$$

$$Y_{.j} = \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^{n_{ij}} Y_{ijk} = \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^{n_{ij}} (\mu + \alpha_i + \beta_j + \epsilon_{ijk})$$

$$= n_j \mu + \sum_{i=1}^n n_{ij} \alpha_i + n_j \beta_j + \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^{n_{ij}} \epsilon_{ijk}$$

$$\begin{aligned}
(Y_{.j})^2 &= n_j^2 \mu^2 + \sum_{i=1}^n n_{ij}^2 \alpha_i^2 + n_j^2 \beta_j^2 + \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^{n_{ij}} \epsilon_{ijk}^2 + \text{cross} \\
&\quad - \text{product terms with zero expected value}
\end{aligned}$$

$$E((Y_{.j})^2) = n^2_j \mu^2 + \left(\sum_{i=1}^n n^2_{ij} \right) \sigma^2_\alpha + n^2_j \sigma^2_\beta + n_j \sigma^2_e$$

$$\begin{aligned} E(MSS_\beta) &= \frac{1}{p-1} \left[\left(\sum_{j=1}^p \frac{E(Y_{.j}^2)}{n_j} \right) - \frac{E(Y^2 \dots)}{nm} \right] \\ &= \frac{1}{p-1} \left[\sum_{j=1}^p \left(n_j \mu^2 + \frac{\left(\sum_{i=1}^n n^2_{ij} \right)}{n_j} \sigma^2_\alpha + n_j \sigma^2_\beta + \sigma^2_e \right) \right. \\ &\quad \left. - \left(mn \mu^2 + m \sigma^2_\alpha + \sum_{j=1}^p n^2_j \frac{\sigma^2_\beta}{mn} + \sigma^2_e \right) \right] \\ &= \frac{1}{p-1} \left[\left(\sum_{j=1}^p n_{ij} \right) \mu^2 + \sum_{j=1}^p \frac{\left(\sum_{i=1}^n n^2_{ij} \right)}{n_j} \sigma^2_\alpha + \frac{\left(\sum_{j=1}^p n_j \right)}{mn} \sigma^2_\beta \right. \\ &\quad \left. + p \sigma^2_e - \left(mn \mu^2 + m \sigma^2_\alpha + \frac{\sum_{j=1}^p n^2_j}{mn} \sigma^2_\beta + \sigma^2_e \right) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} E(MSS_\beta) &= \frac{1}{p-1} \left[\left(\sum_{j=1}^p \frac{\left(\sum_{i=1}^n n^2_{ij} \right)}{n_j} - m \right) \sigma^2_\alpha \right. \\ &\quad \left. + \frac{1}{p-1} \left(nm - \frac{\sum_{j=1}^p n^2_j}{mn} \right) \sigma^2_\beta + (p-1) \sigma^2_e \right] \end{aligned}$$

$$E(MSS_{\beta}) = \frac{1}{(p-1)} \left(\sum_{j=1}^p \frac{\left(\sum_{i=1}^n n_{ij}^2 \right)}{n_j} - m \right) \sigma^2_{\alpha}$$

$$+ \frac{1}{(p-1)} \left(m n - \frac{\sum_{j=1}^p n_{ij}^2}{m n} \right) \sigma^2_{\beta} + \sigma^2_e \quad (B)$$

Suppose $n_{ij} = w$ for all i, j . Then $m = \sum_{j=1}^p n_{ij} = pw = \text{OBS per person}$,

$$u = n_j = \sum_{i=1}^n n_{ij} = nw = \text{OBS per reader}, \text{ and } m n = p w n = pu.$$

The coefficient of σ^2_{β} in the $E(MSS_{\beta})$ formula simplifies as follows:

$$\frac{1}{(p-1)} \left(m n \frac{\left(\sum_{j=1}^p n_{ij}^2 \right)}{m n} \right) = \frac{1}{(p-1)} \left(pu - \frac{pu^2}{pu} \right)$$

$$= \frac{1}{(p-1)} (pu - u) = \frac{1}{(p-1)} (p-1)u = u$$

What is the coefficient of σ^2_{β} in the $E(MSS_{\alpha})$ formula if $n_{ij} = w$ for all i, j ?

$u = \text{OBS per reader} = nw$, $w = \text{OBS per reader} \times \text{ID}$, $m = \text{OBS per person} = pw$

$$\frac{1}{m(n-1)} \left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p w^2 - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^p u^2 \right) = \frac{1}{m(n-1)} \left(p n w^2 - \frac{1}{n} p u^2 \right)$$

$$= \frac{1}{pw(n-1)} \left(p u w - \frac{1}{n} p u^2 \right)$$

$$= \frac{1}{pw(n-1)} p u \left(w - \frac{u}{n} \right) = \left(w - \frac{nw}{w} \right) = 0$$

What is the coefficient of σ^2_α in the $E(MSS_\beta)$ formula if $n_{ij} = w$ for all i, j ?

$$\begin{aligned} \frac{1}{p-1} \left(\sum_{j=1}^p \frac{\left(\sum_{i=1}^n n^2_{ij} \right)}{n_j} - m \right) &= \frac{1}{(p-1)} \left(\sum_{j=1}^p \frac{\left(\sum_{i=1}^n w^2 \right)}{nw} - pw \right) \\ &= \frac{1}{p-1} \left(\sum_{j=1}^p \frac{nw^2}{nw} - pw \right) = \frac{1}{p-1} \left(\sum_{j=1}^p w - pw \right) \\ &= \frac{1}{p-1} (pw - pw) = 0! \end{aligned}$$

Thus if $n_{ij} = w$ for all i, j then the formula for $E(MSS_\beta)$ and $E(MSS_\alpha)$ simplify to what SAS proc glm would get.

$Y^2_{ijk} = \mu^2 + \alpha^2_i + \beta^2_j + \epsilon^2_{ijk} +$
crossproduct terms with zero expectation.

$$E(Y^2_{ijk}) = \mu^2 + \sigma^2_\alpha + \sigma^2_\beta + \sigma^2_e$$

$$\begin{aligned} Y_{ij.} &= \sum_{k=1}^{n_{ij}} Y_{ijk} = \sum_{k=1}^{n_{ij}} (\mu + \alpha_i + \beta_j + \epsilon_{ijk}) \\ &= n_{ij}\mu + n_{ij}\alpha_i + n_{ij}\beta_j + \sum_{k=1}^{n_{ij}} \epsilon_{ijk} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Y^2_{ij.} &= n^2_{ij}\mu^2 + n^2_{ij}\alpha^2_i + n^2_{ij}\beta^2_j + \sum_{k=1}^{n_{ij}} \epsilon^2_{ijk} \\ &\quad + \text{crossproduct terms with zero expectation} \end{aligned}$$

$$E(Y^2_{ij.}) = (n^2_{ij}\mu^2 + n^2_{ij}\sigma^2_\alpha + n^2_{ij}\sigma^2_\beta + n_{ij}\sigma^2_e)$$

With $I(n_{ij} \geq 2) = 1$ when n_{ij}
 ≥ 2 and 0 otherwise,

$$\begin{aligned}
E(MSS_e) &= \frac{1}{g} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p I(n_{ij} \geq 2) \left(\sum_{k=1}^{n_{ij}} (E(Y^2_{ijk}) - \frac{E(Y^2_{ij.})}{n_{ij}}) \right) \\
&= \frac{1}{g} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p I(n_{ij} \geq 2) \left(\sum_{k=1}^{n_{ij}} (\mu^2 + \sigma^2_\alpha + \sigma^2_\beta + \sigma^2_e) \right. \\
&\quad \left. - (n_{ij}\mu^2 + n_{ij}\sigma^2_\alpha + n_{ij}\sigma^2_\beta + n_{ij}\sigma^2_e) \right) \\
&= \frac{1}{g} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p I(n_{ij} \geq 2) \left((n_{ij}\mu^2 + n_{ij}\sigma^2_\alpha + n_{ij}\sigma^2_\beta + n_{ij}\sigma^2_e) \right. \\
&\quad \left. - (n_{ij}\mu^2 + n_{ij}\sigma^2_\alpha + n_{ij}\sigma^2_\beta + \sigma^2_e) \right) \\
&= \frac{1}{g} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p I(n_{ij} \geq 2) (n_{ij} - 1) \sigma^2_e = \sigma^2_e, \text{ since} \\
g &= \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p I(n_{ij} \geq 2) (n_{ij} - 1).
\end{aligned}$$

Thus $E(MSS_e) = \sigma^2_e$. (C)

We use equations (A), (B), and (C) above to derive estimates for σ^2_α , σ^2_β , and σ^2_e , replacing the expected mean sums of squares by their observed values, and solving the equations.

From (C),
$$\hat{\sigma}^2_e = \left(\frac{1}{g}\right) \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p I(n_{ij} - 2) \left(\left(\sum_{k=1}^{n_{ij}} Y^2_{ijk} \right) - \frac{Y^2_{ij.}}{n_{ij}} \right)$$

From (B),
$$\frac{1}{(p-1)} \left(\sum_{j=1}^p \frac{\left(\sum_{i=1}^n n^2_{ij} \right)}{n_j} - m \right) \hat{\sigma}^2_\alpha$$

$$+ \frac{1}{(p-1)} \left(m n - \frac{\sum_{j=1}^p n^2_j}{m n} \right) \hat{\sigma}^2_{\beta} = MSS_{\beta} - \hat{\sigma}^2_e \quad (D)$$

From (A),

$$m \hat{\sigma}^2_{\alpha} + \frac{1}{m(n-1)} \left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p n^2_{ij} - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^p n^2_j \right) \hat{\sigma}^2_{\beta} = MSS_{\alpha} - \hat{\sigma}^2_e \quad (E)$$

Thus, with (D) and (E) we have two equations in two unknowns $\hat{\sigma}^2_{\alpha}$ and $\hat{\sigma}^2_{\beta}$. We have to solve these two equations for the unknown variances.

Then $\hat{\sigma}^2_{total} = \hat{\sigma}^2_{\alpha} + \hat{\sigma}^2_{\beta} + \hat{\sigma}^2_e$, for $\hat{\sigma}^2_{\alpha}$ the between person variance, $\hat{\sigma}^2_{\beta}$ the between reader variance, and $\hat{\sigma}^2_e$ the error variance, which combines within-reader and within-person variability.

The ICC: $Corr(Y_{ijk}, Y_{ij'k'}) = \hat{\sigma}^2_{\alpha} / \hat{\sigma}^2_{total}$ for $j \neq j'$ (different readers)

$$Corr(Y_{ijk}, Y_{ijk'}) = (\hat{\sigma}^2_{\alpha} + \hat{\sigma}^2_{\beta}) / \hat{\sigma}^2_{total} \quad \text{for } k \neq k' \text{ (same reader)}$$

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que os aferidores do ELSA-Brasil possuem grande acurácia e precisão na aferição das medidas microvasculares da retinografia através do software IVAN. Entende-se como viável aplicar o método de aferição na população do estudo, permitindo assim que os pesquisadores possam futuramente avaliar associações entre a microvasculatura da retina e desfechos em saúde.


No Brasil, são poucos estudos que avaliam a associação entre medidas microvasculares da retina e doenças crônicas não transmissíveis. Em uma população em que a taxa de diabéticos, hipertensos e outras doenças metabólicas é elevada, devemos nos preocupar em melhor entender fatores que acarretarão alterações do bem-estar e saúde da população.

Sendo a retinografia uma janela para estudar a microvasculatura, alguns fenômenos etiológicos poderão ser mais bem compreendidos através desse tipo de medição.

8. ANEXOS

Aprovação do ELSA-Brasil pela Comissão Nacional de Ética e Pesquisa, e Comitê de Ética e Pesquisa de cada Centro Investigador

Fls. nº 109
Rubrica f


MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

Esplanada dos Ministérios, Bloco "G", Ministério da Saúde - Edifício Anexo, Ala "B" - 1º andar - Sala 145 - CEP 70058-900 - Brasília / DF
Telefones : (61) 3315.2931/ 3226.6433 Fax : (61) 3226.6433 - E-mail: conep@saude.gov.br - Homepage : <http://conselho.saude.gov.br>

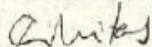
Fis. nº 110/P
Rubrica

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,



CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS
Secretária Executiva da
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria
Sr(a) Maria Tereza Zulini da Costa
Coordenadora Comitê de Ética em Pesquisas
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP
Av. Profº Lineu Prestes, 2565
Cidade Universitária São Paulo
Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS



Fis. nº 99
Rubrica

São Paulo, 19 de maio de 2006.

Il^{mo(s)}. S^{ra(s)}.

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo
Superintendência
Hospital Universitário da USP

Referente: Projeto de Pesquisa "Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA" –
Cadastro CEP-HU: 669/06 - Cadastro SISNEP: FR – 93920 – CAAE – 0016.1.198.000-06 - Área temática especial: Grupo I – I.I. Genética Humana

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião realizada no dia 19 de maio de 2006, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informamos que **o projeto estará sendo encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- Brasília, devendo ser iniciado o estudo somente após a aprovação da referida Comissão.**

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios semestrais (e relatório final ao término do trabalho), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 251/97, item V.1.c. **O primeiro relatório está previsto para 19 de novembro de 2006.**

Atenciosamente,

Dra. Maria Teresa Zulini da Costa
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 01 de junho de 2006

Do: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Prof. José Geraldo Mill
Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: "**Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA**"

Senhor Pesquisador,

Através deste informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, No. de Registro no CEP-041/06, intitulado: "**Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA**", bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, APROVOU o referido projeto, em reunião ordinária realizada em 31 de maio de 2006,

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,


Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Ciências da Saúde/UFES

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde
Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES – CEP 29.040-091.
Telefax: (27) 3335 7504



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 18 de setembro de 2006.

PARECER

Título do Projeto: "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"
Protocolo CEP: 343/06
Pesquisador Responsável: Dora Chor
Instituição: ENSP
Deliberação: APROVADO

Trata-se de uma pesquisa sobre doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas, pioneiro no Brasil, multicêntrico e com um grande número de sujeitos envolvidos (15.000).

O estudo objetiva investigar os fatores que estejam relacionados a essas doenças em qualquer estágio de desenvolvimento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção e tratamento.

O CEP da USP já aprovou o referido projeto de pesquisa no último dia 19 de maio do corrente ano assim como já fez o correspondente encaminhamento ao CONEP, conforme declaração anexa assinada pela coordenação do CEP-USP.

Os pesquisadores envolvidos no Rio de Janeiro apresentam currículos experientes, os capacitando plenamente para a realização do estudo no estado do Rio de Janeiro.

Após análise das respostas às pendências emitidas no parecer datado de 19/06/2006 por este colegiado, tendo por referência as normas e diretrizes da Resolução 196/96 foi decidido pela APROVAÇÃO do referido protocolo.

Informamos, outrossim, que deverão ser apresentados relatórios parciais/anuais e relatório final do projeto de pesquisa.

Além disso, qualquer modificação ou emenda ao protocolo original deverá ser submetida para apreciação do CEP/FIOCRUZ.

Marlene Braz
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Em Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

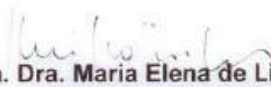
Parecer nº. ETIC 186/06

Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado “**ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


p/ **Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**
Presidente do COEP/UFMG



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 06-194 **Versão do Projeto:** 15/05/2006 **Versão do TCLE:** 15/05/2006


Pesquisadores:

MARIA INES SCHMIDT
ALVARO VIGO
BRUCE BARTOLOW DUNCAN
FLAVIO DAMNI FUCHS
MURILO FOPPA
SANDRA CRISTINA COSTA FUCHS
SOTERO SERRATE MENGUE

Título: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO - ELSA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde consta a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 18 de agosto de 2006.


Prof. Nacine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA**

Formulário de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Registro CEP: 027-06/CEP-ISC

Projeto de Pesquisa: "Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA "

Pesquisador Responsável: Estela Maria Motta Lima Leão de Aquino

Área Temática: Grupo II

Os Membros do Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia, reunidos em sessão ordinária no dia 26 de maio de 2006, e com base em Parecer Consubstanciado, resolveu pela sua aprovação.

Situação: APROVADO

Salvador, 29 de maio de 2006

VILMA SOUSA SANTANA
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto de Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia