

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



Dissertação de Mestrado

**REPRODUTIBILIDADE DE LEITURA DE RETINOGRÁFIAS
DIGITAIS DO ELSA BRASIL**

Thiago Verneti Ferreira

Orientador: Profa. Dra. Sandra Costa Fuchs

Porto Alegre, Agosto de 2012

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



Dissertação de Mestrado

**REPRODUTIBILIDADE DE LEITURA DE RETINOGRÁFIAS
DIGITAIS DO ELSA BRASIL**

Thiago Verneti Ferreira

Orientador: Profa. Dra. Sandra Costa Fuchs

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Ferreira, Thiago Vernetti
Reprodutibilidade de Leitura de Retinografias
Digitais do ELSA Brasil / Thiago Vernetti Ferreira. -
- 2012.
103 f.

Orientadora: Sandra Costa Fuchs.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-
RS, 2012.

1. Reprodutibilidade. 2. Retinografias. I. Fuchs,
Sandra Costa, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

- Dr. Marcelo Maestri, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- Prof. Dr. Jacó Lavinsky, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- Dr. Flávio Fuchs, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

MENSAGEM

“Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!”

Mario Quintana

AGRADECIMENTOS

Muito Obrigado:

Pai, pelos grandes momentos que vivemos juntos, pelos ensinamentos, pelas lembranças;

Mãe, pelo amor incondicional, pela dedicação e preocupação eterna;

Meu irmão, Edgard, e minha irmã, Ana Laura, pela torcida e companheirismo;

Minha esposa, Helena, pela cumplicidade e amor;

Prof. Dr. Marcelo Maestri, pelo conhecimento transmitido;

Profa. Dra Sandra Fuchs, pelas horas dedicadas a me mostrar o melhor caminho, pela
disponibilidade constante;

Aos pesquisadores do ELSA, pela grande oportunidade que me deram;

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, pela estrutura que me permitiu obter novos conhecimentos;

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas

Resumo

Abstract

| | |
|--------------------------------------------------------|----|
| 1. Apresentação | 12 |
| 2. Introdução | 13 |
| 3. Revisão da literatura | |
| 3.1. Oftalmoscopia | 15 |
| 3.2. Rastreamento | 15 |
| 3.3. Rastreamento em oftalmologia | 16 |
| 3.4. Prevalência de achados de fundo de olho | 20 |
| 3.5. Verificação e análise de reprodutibilidade | 22 |
| 3.6. Retinografia no ELSA | 25 |
| 4. Justificativa | 27 |
| 5. Objetivos | 28 |
| 6. Referências | 29 |
| 7. Artigo | 36 |
| 8. Conclusões e considerações finais | 67 |
| 9. Anexos | 68 |
| a. Projeto de Pesquisa | 69 |
| b. Anexo 1 (Protocolo de Leitura de Retinografia ELSA) | 81 |

ABREVIATURAS E SIGLAS

ELSA – Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
OMS – Organização Mundial de Saúde
ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar
ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
PSF – Programa de Saúde da Família
KWB – Keith-Wagener-Barker
CCI – Coeficiente de Correlação Intraclasse
ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities
MESA – Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
AVC – Acidente Vascular Cerebral
RAV – Razão Arteriola-Venular

RESUMO

O estudo Elsa-Brasil visa à investigação de fatores de risco para saúde da população adulta, sendo realizado em seis estados brasileiros. Os participantes foram submetidos, na linha de base, a diferentes exames, entre os quais a retinografia.

A análise da retinografia foi realizada para identificar anormalidades de fundo de olho como retinopatia diabética, degeneração macular relacionada à idade, entre outros. Participantes com tais anomalias foram notificados em conformidade. O centro de leitura de retinografia tinha seis leitores certificados disponíveis para analisar as fotografias do fundo de olho.

Os leitores foram treinados de acordo com a sua formação profissional prévia. Entre os oftalmologistas a padronização enfatizou a classificação de resultados anormais e estabelecimento dos resultados. Para estudantes de medicina, um mínimo de três meses de treinamento com um oftalmologista foi necessário antes de iniciar as leituras. O supervisor realizou controle periódico de qualidade das imagens no Centro de leitura de retinografia. No total, foram avaliadas mais de 40.000 imagens de fundo (cerca de quatro por participante). Análise de confiabilidade intra e interobservador foram realizadas para legibilidade das imagens e presença de achados anormais.

Avaliaram-se as fotografias de fundo de olho de 10.648 participantes do estudo ELSA, com $52,8 \pm 9,2$ anos, 53,5% eram mulheres e mais de 60% tinha iniciado ou concluído uma licenciatura. Os centros com maior número de participantes foram São Paulo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Bahia e Espírito Santo, respectivamente.

Cerca de 91% das imagens, tanto para olho direito como olho esquerdo, foram legíveis, 12% dos participantes apresentaram achados compatíveis com alteração ocular, demandando confirmação diagnóstica por especialista. A concordância interobservador para legibilidade e resultado da leitura (normal, alterado ou inconclusivo) obteve um coeficiente kappa moderado para ambos os olhos (entre 0,4 e 0,6). Em relação à análise intraobservador, o kappa obtido para resultado da

leitura foi bom (entre 0,6 e 0,8) e para legibilidade foi moderado.

Diferenças de formação e experiência entre leitores poderiam explicar tanto a variação nos coeficientes kappa para o intraobservador, quanto o kappa global. O coeficiente kappa para análise intraobservador de resultado foi bom, sendo que entre os leitores experientes houve maior concordância. Por outro lado, maior número de leitores, incluindo os com maior e menor experiência, permitiu obter coeficiente kappa moderado para análise interobservador de avaliação de anormalidades.

Finalmente, os resultados mostraram adequada concordância entre observadores e os achados da retina podem ser usados para avaliar associações com desfechos clínicos incidentes nesta coorte. Os resultados indicam que a avaliação de confiabilidade intraobservador é necessária e que os leitores devem ser experientes ou treinados de forma mais consistente e por mais tempo.

ABSTRACT

The ELSA-Brasil study aims to investigate risk factors for health of adult population, being held in six Brazilian states. Participants were submitted at the baseline to different screening procedures, including the fundus photographs.

The analysis of retinography was carried out in order to identify fundus abnormalities such as diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, among others. Participants with such abnormalities were notified accordingly. The Retinography Reading Center had six certified readers available to analyze the fundus photographs.

Readers were trained according to their prior professional training. Among ophthalmologists the standardization emphasized the classification of abnormal findings and establishment of the results. For medical students, a minimum of three months follow-up training with an ophthalmologist was required before start the readings. The supervisor carried out periodic quality control on the images done in the Retinography Reading Center. Altogether, it was evaluated more than 40,000 images of the fundus (about four per participant). Reliability analysis was performed for intra and inter observer regarding the readability of the images and the presence of abnormal findings.

We evaluated 10,648 participants for the fundus photographs of the ELSA study, aged 52.8 ± 9.2 years, 53.5% were women and over 60% had started or completed an university degree. The centers with the largest number of participants were São Paulo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Bahia and Espírito Santo, respectively.

About 91% of the images, both for right eye as left eye were legible, 12% of the participants presented findings compatible with eye change, requiring diagnostic confirmation by an expert. The inter observer agreement for readability and reading result (normal, abnormal or inconclusive) obtained a coefficient kappa moderated for both eyes (between 0.4 and 0.6). In relation to intra observador analysis, the kappa coefficient obtained for result of reading was

good (between 0.6 and 0.8) and for readability it was moderate.

Differences in training and experience between readers could explain both, the variation in intra observer kappa coefficients, as the overall kappa. The intra observer kappa was good, whereas among experienced readers there was greater agreement. On the other hand, the greater number of readers, including the experienced and less experienced ones, allowed to achieve moderate kappa coefficients inter observer for the assessment of abnormalities.

Finally, the results showed adequate agreement between observers and the retinal findings can be used to evaluate associations with incident clinical outcomes in this cohort. The results indicate that intra observer reliability assessment is required and that the readers should be experienced or trained more consistently and for longer.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na Dissertação de Mestrado intitulada “Reprodutibilidade de Leitura de Retinografias Digitais do ELSA Brasil”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 20 de agosto de 2012. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

- Introdução, Revisão da Literatura, Justificativa e Objetivos
- Artigo
- Conclusões e Considerações Finais
- Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

O ELSA Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto) é um estudo de coorte, multicêntrico, que arrolou cerca de 15 mil funcionários de instituições de ensino superior e pesquisa, de seis capitais brasileiras. Participantes, com idade entre 35 e 74 anos, foram entrevistados e submetidos à realização de diversos exames na linha de base, entre os quais retinografia, e serão acompanhados ao longo de dez anos.^{1,2}

A retinografia é um método diagnóstico não invasivo usado para detectar alterações de fundo de olho, primárias ou associadas a doenças sistêmicas, como hipertensão arterial e diabetes mellitus. As imagens são úteis para diagnosticar doenças oculares, acompanhar a evolução de lesões suspeitas e resposta a tratamentos. A obtenção de imagens em equipamentos que não necessitam dilatação pupilar (retinógrafos não-midriáticos) minimiza o desconforto provocado pelos retinógrafos midriáticos e facilita o uso da retinografia. A obtenção e interpretação de imagens de fundo de olho em uma população não selecionada pela presença de sinais e sintomas de doença constitui rastreamento, útil para prevenir doenças e reduzir morbidade e mortalidade.^{3,4}

A avaliação de arteríolas e vênulas na retina, através da retinografia, permite estabelecer relações entre calibre vascular e doença cardiovascular.⁵ Há estudos demonstrando associação entre razão arteríolo-venular diminuída e incidência de diabetes mellitus,⁶ doença arterial coronariana,⁷ acidente vascular cerebral⁸ e hipertensão arterial sistêmica.^{9,10}

A identificação de anormalidades retinianas é dependente do equipamento utilizado para captar a imagem e sua interpretação. A padronização de métodos em cada etapa do procedimento pode aumentar a precisão e acurácia dos achados retinográficos. Estudo realizado em 1175 participantes, com média de 58 anos de idade, que procuraram clínica oftalmológica como parte de exame de saúde, obteve 95% de imagens adequadas e 5% com qualidade ruim, impossibilitando sua interpretação, após emprego de protocolos padronizados para avaliação de retinografias.¹¹ Desempenho equiparável foi observado em estudo que arrolou mais de 11 mil

participantes, com 48 a 73 anos de idade, obtendo fotografias de fundo de olho em 99% dos participantes, com 81% de imagens com qualidade suficiente para avaliação.¹²

Algumas doenças que acometem o fundo do olho, tais como degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética, entre outras, são importantes causas de diminuição da acuidade visual. Sabe-se que tais patologias, geralmente, tornam-se sintomáticas em estágios avançados e o diagnóstico precoce poderia levar a melhoria do prognóstico e redução da morbidade. Contudo, existem dificuldades de acesso ao especialista e falta de conhecimento sobre a necessidade de avaliação, que constituem prováveis barreiras ao diagnóstico precoce.¹¹ A Academia Americana de Oftalmologia recomenda consulta com exame ocular completo em adultos, sem fatores de risco para doenças oftalmológicas, a partir dos 40 anos.¹³

O diagnóstico de alterações de fundo de olho, realizado precocemente, pode evitar danos mais graves à visão. Nos últimos anos, de acordo com os dados do Ministério da Previdência Social, mais de 3,7% dos brasileiros foram aposentados por invalidez e ficaram incapacitados para o trabalho em função de problemas nos olhos ou anexos.¹⁴ Esses números indicam a potencial repercussão econômica das doenças oculares no Brasil. Apesar do exame de retina ser apenas uma parte da avaliação oftalmológica, sua realização poderia evitar muitos casos de cegueira.

Alterações que podem ser detectadas em exame de retinografia são: retinopatia hipertensiva, retinopatia diabética, edema macular, degeneração macular relacionada à idade, êmbolos de colesterol (placas de Hollenhorst), oclusão de veia central da retina e oclusão de ramo da veia central, nevus suspeito, descolamento de retina, escavação de nervo óptico maior do que 0.7 (suspeita de glaucoma), buraco macular, membrana epiretiniana entre outras.^{15,16}

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Oftalmoscopia

Oftalmoscopia é técnica de visualização de estruturas do fundo de olho. Diferentes equipamentos permitem a realização desse exame. Em 1851, Hermann Von Helmholtz inventou o oftalmoscópio direto, o qual permitia a visualização de pequeno campo do fundo de olho (8 a 10 graus) com grande ampliação das estruturas. Em 1911, Allvar Gullstrand, oftalmologista sueco, ganhou o prêmio Nobel pelo trabalho que desenvolveu sobre óptica no olho. Também foi o responsável por criar o oftalmoscópio indireto sem reflexos, o qual permitia a visualização de um grande campo do fundo de olho (60 graus) com pequena magnificação da imagem.^{17,18,19} Charles Schepens, profissional belga, desenvolveu o moderno oftalmoscópio binocular indireto em 1947, instrumento que utiliza os mesmos princípios até hoje, 65 anos depois, tendo apenas o seu desenho modificado.

Sem o registro de autoria, em 1901, foram feitas as primeiras fotografias do *fundo ocular*. Na década de 1960, a retinografia fluoresceínica foi criada por Novotny e Alvis. A injeção de corante de fluoresceína sódica em veia periférica permitiu a visualização do fundo ocular com realce da circulação sanguínea dos vasos retinianos. Na década de 1980, com o surgimento de novas tecnologias, imagens do fundo de olho foram obtidas por câmeras fotográficas e, após, digitalizadas.²⁰

3.2. Rastreamento

“Quando penso sobre uma doença, eu nunca penso em achar um remédio para ela, mas, em lugar disso, uma forma de preveni-la.” Louis Pasteur.

A afirmação acima, proferida no século XIX, estimulou o uso de testes de rastreamento, aplicados na medicina atual. Com o objetivo de prevenir doenças e minimizar morbidade e

mortalidade, cada vez mais exames são desenvolvidos para estabelecer diagnósticos e tratamentos precoces, aumentando a possibilidade de cura.

O rastreamento consiste no uso de um teste diagnóstico em larga escala com o objetivo de detectar precocemente uma doença em uma população específica.⁴ Entretanto, o emprego indiscriminado de rastreamento pode não ser benéfico. Considerando-se o cenário no qual o rastreamento é realizado, poderia haver um grande número de indivíduos avaliados e número reduzido de acometidos, gerando efeitos adversos como testes falso-positivos, indivíduos submetidos à investigação adicional ou tratamentos desnecessários, ansiedade, entre outros.²¹

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou, em 1968, recomendação, que é aplicada até hoje, para minimizar potenciais problemas do emprego de rastreamento e maximizar possíveis benefícios. Segundo a recomendação da OMS, a condição a ser rastreada deve ser um problema de saúde relevante, com história natural conhecida, possuir fase latente, ser detectada por um teste aceitável para a população, dispor de tratamento acessível, fazer parte de política definida sobre quem tratar, com custo economicamente viável para identificar casos, levando em consideração despesas médicas como um todo e a detecção de casos deve ser um processo contínuo. Além disso, considerando-se as propriedades diagnósticas, o teste deveria ter alta sensibilidade e deveria haver um teste específico para confirmação diagnóstica.

3.3. Rastreamento em Oftalmologia

Estimativa da OMS indica que cerca de 75% dos casos de cegueira no mundo poderiam ser evitados ou tratados.²² Essa estimativa caracteriza a importância de prevenir doenças oculares, mantendo a qualidade de vida da população e, também, para promoção da saúde pública.²³

Em 2012, foi publicado um estudo chinês de rastreamento oftalmológico em massa, no qual mais de 560 mil sujeitos, entre 55 e 85 anos, foram arrolados. O objetivo do estudo foi determinar a prevalência das principais causas de baixa visão e cegueira na China. Do total de participantes,

com $66 \pm 7,8$ anos de idade, mais de 37 mil realizaram fotografias de fundo de olho (68,8% dos indivíduos com acuidade visual < 0.3 em pelo menos um olho). A principal causa de diminuição da acuidade visual foi catarata, seguida por maculopatia, glaucoma, pterígio e retinopatia diabética. Os pacientes com diabetes mellitus previamente diagnosticados tiveram alto risco de retinopatia diabética (OR: 28,4; IC 95% 10,9 – 73,8; $P = 0,001$), assim como participantes com hipertensão arterial sistêmica conhecida (OR: 3,5; IC 95% 1,4 – 8,8; $P = 0,009$).²⁴

Em oftalmologia, algumas doenças são rastreadas em populações específicas com objetivo de tratar precocemente alterações e preservar a acuidade visual. No Reino Unido, pessoas com diabetes mellitus são rastreadas anualmente para diagnóstico de retinopatia diabética.²⁵ Recém-nascidos prematuros devem ser submetidos à avaliação através de oftalmoscopia binocular indireta para diagnosticar e tratar precocemente retinopatia da prematuridade. Em termos gerais, o objetivo é detectar adequadamente o maior número de casos com indicação de tratamento e, simultaneamente, minimizar o número de exames desnecessários.²⁶⁻²⁸

O “teste do olhinho” é outro exemplo de rastreamento utilizado em oftalmologia. Consiste na detecção de anormalidades congênitas que podem comprometer o desenvolvimento da visão da criança, tais como catarata, glaucoma e malformações, entre outras. No estado do Rio Grande do Sul, o teste do olhinho foi incorporado à legislação atual em abril de 2010.

O exame de fundo de olho fornece informações relevantes para diagnóstico de doenças não apenas oculares, como também neurológicas, endocrinológicas e cardiológicas.²⁹ O exame oftalmológico de fundo de olho pode ser útil para rastreamento de doenças sistêmicas. A hipótese de que dano vascular, causado por doenças ateroscleróticas, também se manifestaria na microcirculação retiniana e que sua detecção poderia quantificar risco aumentado de acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio gerou ampla investigação.³⁰ Outra relação verificada foi o estreitamento arteriolar retiniano e o enrijecimento da aorta, alterações decorrentes de hipertensão arterial sistêmica. Em pacientes com idade entre 45 e 85 anos, a

redução da distensibilidade da aorta associou-se a estreitamento arteriolar da retina independentemente de outras características (Odds ratio: 1,72 (IC95%: 1,15-2,58)).³¹

Contudo, como para outras técnicas diagnósticas, a retinografia foi avaliada quanto à validade e confiabilidade. Estudo avaliando pacientes com diabetes comparou três técnicas para diagnóstico de retinopatia diabética: retinografia digital não-midriática monocromática, oftalmoscopia indireta com pupila dilatada realizada por oftalmologista e, como padrão ouro, sete imagens estereoscópicas coloridas em midríase padronizadas pelo ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Houve concordância elevada entre retinografia digital não-midriática e imagens estereoscópicas na classificação de retinopatia (Kappa 0,97, P=0,0001) sendo verificada 78% de sensibilidade e especificidade de 86%.³² Outros estudos também avaliaram o uso de retinografia para diagnóstico de retinopatia diabética em comparação com imagens estereoscópicas coloridas em midríase padronizadas pelo ETDRS e obtiveram resultados similares.^{33,34}

Entretanto, estudo realizado para diagnóstico de retinopatia diabética, encontrou especificidade maior para o grupo submetido à retinografia em midríase quando comparada a retinografia sem dilatação, considerando como teste padrão-ouro tanto fotografias padronizadas pelo ETDRS como exame clínico realizado por oftalmologista.³⁵

Considerando-se que retinopatias, principalmente incipientes, podem ser assimétricas e manifestarem-se apenas em um olho, ou serem escassas, poderá haver dificuldades na sua identificação. A documentação fotográfica dos dois olhos aumenta a probabilidade de detecção de anormalidades na retina e a precisão do diagnóstico. Outras condições como opacidades de córnea, do cristalino (catarata) e do vítreo e pupilas que dilatam pouco podem ser unilaterais ou assimétricas. Nesses casos, a documentação dos dois olhos amplia a captação de detalhes e informações. Estudos clássicos de retinopatia diabética na década de 1980 utilizaram 5 a 7 campos por olho. A seguir, discutem-se os resultados de alguns trabalhos que compararam o

desempenho diagnóstico de exames realizados com menor número de campos, além do efeito da midríase, principalmente em relação ao diagnóstico de retinopatia diabética.

Alguns estudos que compararam diferentes técnicas identificaram que retinografia sem midríase pode não permitir a leitura de 4% a 34% das imagens,^{36,37} atingindo até 50% se o paciente tiver idade superior a 70 anos,³⁸ pode reduzir a identificação de retinopatia diabética, em relação a retinografias com midríase (57,5% vs. 82,8% respectivamente),³⁹ e oito a 15% das lesões periféricas podem passar despercebidas.³⁸ Revisão sistemática sugeriu que sensibilidade de 80% seria aceitável para programas de rastreamento de retinopatia diabética.⁴⁰

Como a utilização do padrão-ouro de sete campos de 30° para cada olho é considerada inviável na maior parte dos estudos, dois campos de 45° em cada olho poderiam prover valores de sensibilidade e concordância aceitáveis em termos de rastreamento para retinopatia diabética. Embora alguns autores considerem que um campo por olho seja adequado para rastreamento de retinopatia diabética,⁴¹ a retinografia com dois campos (disco e mácula) é o método padrão para rastreamento dessa condição.⁴²⁻⁴⁵

De qualquer modo, quanto maior o número de campos, maior a possibilidade de diagnosticar retinopatia diabética e outras patologias. Joannou et al. compararam um e dois campos de 45° e um campo de 60°. Respectivamente, 30% e 11% de patologias graves da retina não foram detectadas em relação a foto de 60°.⁴⁶ Moss et al. (1989) testaram as concordâncias de dois, três e quatro campos contra os sete campos padronizados de 30°. Para oito níveis de retinopatia diabética a concordância variou de 80 a 91%. A concordância inter avaliadores, no Wisconsin Reading Center, para 8 níveis de retinopatia foi de 77%. Concluíram que poucos campos podem ser úteis em alguns estudos. O nível 65 (RD proliferativa inicial) foi o mais afetado com o emprego de menor número de campos.⁴⁷ Em relação à utilização de um ou dois olhos para análise de anormalidades da retina, são poucos os estudos que apresentaram resultados. Moss et al. (1989) comentaram que, em análise não apresentada, não houve diferenças entre OD e OE em relação às concordâncias para retinopatia diabética, e mostraram os resultados apenas do OD.⁴⁷

Um dos trabalhos que melhor aborda essa questão, embora focado nos diâmetros vasculares, é o de Wong et al. (2004). Observaram boa correlação entre ambos os olhos para calibres arteriolar (0,71) e venular (0,74), mas moderado para razão arteríolo-venular (RAV) (0,49). Os coeficientes de regressão foram semelhantes para os olhos isolados em relação às pressões sistólica, diastólica e média. Concluíram que as relações de pressão arterial obtidas com medidas em só um olho seriam aceitáveis se não houvesse imagens para os dois olhos. Contudo, destacaram que o poder estatístico para detectar associações com calibre vascular da retina aumentaria devido a maior precisão das medidas quando as médias de ambos os olhos fossem utilizadas. Assim, medidas realizadas em apenas um olho podem diminuir a detecção de associações significativas quando essas forem pequenas e, principalmente, em estudos com número reduzido de participantes.⁴⁸ Salientaram que nos três estudos - *Beaver Dam Eye Study*, *ARIC* e *Blue Mountain* - realizados utilizando métodos similares, foram observadas correlações discretamente menores para os diâmetros arteriulares e maiores para vênulas, talvez pela maior precisão em função do seu maior contraste contra a retina. Mesmo com as fórmulas de equivalência e os fatores de calibração, notaram uma redução de 2,7 micras para arteríolas e 3,3 micras para vênulas para cada dioptria no sentido negativo. A RAV não foi afetada pelo erro de refração.⁴⁸

Recomenda-se a realização de dois campos por olho – o campo disco propicia a utilização do programa de leitura semi-automático; os dois campos melhoram o diagnóstico de retinopatias (principalmente a diabética), e reduzem o número de fotos ilegíveis considerando-se o exame sem midríase – e dos dois olhos: aumenta a probabilidade de fotos legíveis para diagnóstico de retinopatia e da medida dos vasos; aumentando a detecção de anormalidades e o poder estatístico para teste de associações.

3.4. Prevalência de achados de fundo de olho

Em populações específicas, como a de diabéticos tipo 2, a prevalência de retinopatia é de cerca de 20%.⁴⁹ Nesse estudo brasileiro, realizado em unidade de Programa de Saúde da Família (PSF), 6.5% dos casos de retinopatia diabética foi do tipo proliferativa. De acordo com critérios da OMS, 8.5% foram considerados cegos no momento do exame.

Em população com idade acima de 40 anos, a prevalência de glaucoma pode chegar a 7%.⁵⁰ Esse estudo evidenciou que aproximadamente 60% dos pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto apresentavam pressão intra-ocular abaixo de 22 mmHg, ressaltando a importância da análise do nervo óptico em exame de oftalmoscopia. Em estudo americano, com cerca de 3000 indivíduos, com 65 a 87 anos, a prevalência de degeneração macular relacionada à idade forma avançada foi de 3.5%. Entre os indivíduos com 80 anos ou mais, a prevalência atingiu quase 11%. Não houve diferença em relação ao sexo. A avaliação da retina foi realizada com fotografias digitais do fundo de olho.⁵¹

A prevalência de retinopatia hipertensiva varia de acordo com os critérios diagnósticos adotados, com o método de análise do fundo de olho e presença de comorbidades sistêmicas e oculares associadas como diabetes mellitus e glaucoma.⁵² A prevalência de retinopatia hipertensiva em indivíduos hipertensos, utilizando imagens de retinografia para avaliar o fundo de olho, baseado na classificação de KWB (KEITH-WAGENER-BARKER), foi de 75% em estudo desenvolvido no Quênia, África.⁵³ Em pacientes hipertensos com microalbuminúria persistente, a prevalência de retinopatia foi maior.⁵⁴ Estudo realizado no Brasil, com 6.300 exames de retinografia fluoresceínica, mostrou a frequência do diagnóstico de retinopatia hipertensiva de 2,03%.⁵⁵ Em outro estudo,⁵⁶ com 1.006 angiofluoresceinografias, a retinopatia hipertensiva apresentou frequência de 39,5%.

No estudo ARIC, a razão A/V variou de 0,57 a 1,22, sendo detectados estreitamento arteriolar focal (7%), entrecruzamento AV patológico (6%) e retinopatia hipertensiva (4%). Alterações de retina associaram-se a pressão arterial mais elevada. Para cada aumento de 10 mmHg na pressão arterial, a razão A/V diminuiu 0.02 unidades (P 0.0001), estreitamento arteriolar focal teve um

Odds Ratio (OR) de 2.00 (95% IC = 1.87 – 2.14), cruzamento AV patológico OR de 1.25 (IC 95% = 1,16 – 1,34) e retinopatia OR de 1,25 (IC 95% = 1,15 – 1,37).¹²

3.5. Verificação e análise de reprodutibilidade

A precisão de um teste consiste na capacidade do mesmo reproduzir os mesmos valores em diferentes momentos. Uma medida de alta precisão é aquela reprodutível.⁵⁷ O erro aleatório (variabilidade devida ao acaso) interfere na reprodutibilidade de um exame. Esse erro pode ocorrer devido à variabilidade do observador, variabilidade do instrumento ou variabilidade do sujeito da pesquisa.^{58,59}

Com o objetivo de diminuir a variabilidade devida ao acaso, algumas estratégias podem ser adotadas: padronização dos métodos de aferição (manual de operações), treinamento e certificação da equipe, otimização do instrumento, automatização do instrumento, calibragem do instrumento, cegamento, entre outras.⁵⁷

Para um estudo ter validade, deve-se verificar que os resultados obtidos no teste apresentam achados que seriam obtidos caso fosse realizado o teste padrão. Portanto, a validade do teste é a primeira etapa a ser verificada e deve ser seguida da avaliação de concordância entre observadores e para um mesmo observador em tempos diferentes.

Estudo que avaliou reprodutibilidade intra e interobservador de leituras de retinografias, obtidas por retinógrafo não-midriático, em pacientes hipertensos sem tratamento, obteve 90,8% de concordância interobservador e 91,6% de concordância intraobservador para o leitor 1 e 90,2% para o leitor 2.⁶⁰

Revisão sistemática avaliou a relevância da fundoscopia de rotina em pacientes hipertensos. A concordância interobservador variou de acordo com o tipo de alterações identificadas na retina.⁶¹

Tabela 1. Estatística Kappa para retinopatia hipertensiva em estudos incluídos na revisão sistemática

| Tipo de alteração retiniana | Estudo | Kappa Não-Ponderado | Kappa Ponderado |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|
| Qualquer retinopatia | Sharp et al ⁶² | Afro-caribeanos 0,72 europeus brancos 0,75 | Não relatado |
| | Atherosclerosis risk in communities study ⁶³ | 0,76 | 0,76 |
| Hemorragias e exsudatos | Cardiovascular health study ⁶⁴ | 0,88 | Não relatado |
| | Blue Mountains eye study ⁶⁵ | 0,90 | Não relatado |
| Cruzamento arteriovenoso patológico | Atherosclerosis risk in communities study ⁶³ | 0,59 | 0,56 |
| | Cardiovascular health study ⁶⁴ | 0,43 | Não relatado |
| Estreitamento arteriolar focal | Atherosclerosis risk in communities study ⁶³ | 0,39 | 0,29 |
| | Cardiovascular health study ⁶⁴ | 0,31 | Não relatado |
| Razão arteriolo-venular* | Atherosclerosis risk in communities study ⁶³ | 0,73 | 0,79 |
| | Cardiovascular health study ⁶⁴ | 0,81 | Não relatado |
| | Blue Mountains eye study ⁶⁵ | Não relatado | 0,75 |

*Método de classificação assistida pelo computador

Nessa mesma revisão sistemática, a sensibilidade da retinopatia hipertensiva variou de 3 a 21%, indicando baixa prevalência de alterações retinianas em pacientes hipertensos. Entretanto, a especificidade oscilou de 88 a 98%, sendo retinopatia raramente vista em pacientes normotensos. O valor preditivo positivo, ou a chance de hipertensão na presença de retinopatia hipertensiva, variou de 47 a 70% para hemorragias e exsudatos, 53 a 66% para cruzamento arteriovenoso patológico e 49 a 72% para estreitamento arteriolar focal. A retinopatia hipertensiva esteve associada com acidente vascular cerebral (AVC). Risco relativo para AVC foi de 3,4 (1,0 a 11,3)

em homens no estudo Shibata, 2,6 (1,6 a 4,2) para homens e mulheres no *the Atherosclerosis Risk in Communities study* e 2,0 (1,1 a 3,6) no *the Cardiovascular Health Study*.

Análises de concordância intra e interobservador podem ser realizadas através de correlação intra-classe e coeficiente Kappa. O Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI) ou coeficiente de reprodutibilidade estima a variabilidade total de medidas. Em condições ideais, a variabilidade em um estudo deve ser atribuída a diferenças entre os participantes do estudo.^{66,67} O CCI é obtido dividindo-se o valor da variação entre os indivíduos (Vb) pela variação total (Vt) que inclui a variação entre indivíduos e a variação indesejada (erro). O CCI equivale à estatística Kappa para variáveis contínuas, ambos variam de 0 a 1 e representam ausência de concordância e concordância máxima, respectivamente. A estatística Kappa é uma medida de concordância que mede o grau de concordância além do que seria esperado ocorrer pelo acaso.⁶⁸

Concordância observada (%) – Concordância esperada (%)

100% – Concordância esperada (%)

Os pontos de corte para categorizar a concordância baseiam-se em FLEISS e Altman.^{69,70}

Tabela 2. Pontos de corte para Coeficiente Kappa

| <i>Kappa</i> | Concordância além do acaso |
|--------------|----------------------------|
| < 0,20 | Pobre |
| 0,21 - 0,40 | Fraca |
| 0,41 - 0,60 | Moderada |
| 0,61 - 0,80 | Boa |
| 0,81 - 1,00 | Muito boa |

Bland e Altman é outra alternativa para avaliar a concordância entre duas variáveis (X e Y). Parte de uma visualização gráfica a partir de um gráfico de dispersão entre a diferença das duas variáveis (X - Y) e a média das duas (X + Y)/2.⁷¹

O coeficiente de correlação, outro método para avaliar concordância, porém menos utilizado atualmente, indica a força e a direção do relacionamento linear entre duas variáveis. A melhor interpretação do coeficiente de correlação é a associação entre duas variáveis.⁷¹ Baseado nos pontos de corte para Coeficiente Kappa propostos por FLEISS e Altman, espera-se um valor superior a 0.6 para uma boa concordância.

3.6. Retinografia no ELSA

Foi planejada realização de duas retinografias de cada olho, obtidas em retinógrafo digital não-midriático [Canon CR-1 nonmydriatic system com EOS 40D (10-megapixel) câmera digital (Canon, Tochigiken, Japão)], com campo de imagem de 45° e programa de imagens *Retinal Image Control Software* (Canon). Esse método de obtenção de retinografias sem midríase foi previamente validado em estudo que comparou com fotografia de fundo de olho padrão com dilatação da pupila.⁷²

A interpretação das retinografias no ELSA incluiu um protocolo de verificação de qualidade da imagem e legibilidade dos campos disco e mácula. Esse protocolo foi desenvolvido e testado nos estudos *ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)*¹⁵ e *MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)*¹⁶ e adaptado para utilização no estudo ELSA. Resumidamente, o protocolo busca determinar a presença de obstáculos ou artefatos que dificultem a interpretação de achados nos campos disco e mácula. Detalhes estão descritos no anexo 1.

A detecção de anormalidades e sua classificação quanto à notificação breve ou imediata foi desenvolvida no estudo MESA e adaptada para o estudo ELSA (Anexo 1).

A seguir, alguns exemplos de achados e notificações.

Tabela 3. Notificações de retinografias alteradas ELSA Brasil

| Causas de Notificação | Tipo |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|
| Relação Escavação / Disco (E/D) (> 0.7, ou 0.7 + entalhe) | <i>Breve</i> |
| Retinopatia Diabética Proliferativa | <i>Imediata</i> |
| Retinopatia Diabética Pré-proliferativa | <i>Breve</i> |
| Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS) | <i>Imediata</i> |
| Edema, não-EMCS | <i>Breve</i> |
| Oclusão de Ramo de Veia Central da Retina (ORVCR) | <i>Breve</i> |
| DMRI Tratável (sinais de neovascularização) | <i>Imediata</i> |
| Êmbolos de colesterol (Placas de Hollenhorst) | <i>Imediata</i> |
| Nevus Suspeito | <i>Imediata</i> |
| Buraco Macular | <i>Breve</i> |
| Membrana Epiretiniana com tração no círculo central | <i>Breve</i> |
| Outra | <i>Breve</i> |
| | <i>Imediata</i> |

A equipe técnica de leitura das retinografias foi constituída por oftalmologistas com título de especialista, residentes em Oftalmologia e acadêmicos de Medicina certificados para fazer leituras independentes, estando cegados para condições clínicas dos pacientes. A equipe de leitores de retinografias realizou treinamento para realizar a avaliação das imagens conforme protocolo (Anexo 1).

4. JUSTIFICATIVA

Nesse estudo, a reprodutibilidade da leitura e interpretação das retinografia do estudo ELSA-Brasil é a etapa inicial para permitir análises de calibre vascular associado a doenças cardiovasculares e diabetes. O elevado número de retinografias e a emissão de notificações rápidas tornaram necessária a participação de um grande número de avaliadores. Assim, a padronização das aferições e treinamento da equipe foi necessária para tornar os achados reprodutíveis, diminuindo os possíveis vieses e aumentando o poder de análise.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Geral

Determinar a reprodutibilidade das avaliações de retinografias realizadas nos participantes do estudo ELSA- Brasil.

5.2. Objetivos Específicos

Considerando o número de imagens de retina e o perfil de profissionais, serão avaliadas:

- a) Reprodutibilidade intra e interobservador na classificação da qualidade da imagem em relação à legibilidade dos campos.
- b) Reprodutibilidade intra e interobservadores na avaliação de anormalidades na retinografia para emissão de laudo da avaliação.
- c) Avaliar a prevalência de achados positivos em retinografias.
- d) Descrever as anormalidades oculares referidas.

REFERÊNCIAS

- 1) Estudo Longitudinal do Adulto, Estudo ELSA, <http://www.elsa.org.br>.
- 2) Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol*. 2012;175:315-324.
- 3) Neto JE, Wünsch-Filho V. Screening faz bem à saúde? *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2000;46:310-311.
- 4) Williams & Wilkins. US Preventive Services Task force. Guide to clinical preventive services (2nd edition), 1996.
- 5) Pakter HM, Ferlin E, Fuchs SC, Maestri MK, Moraes RS, Nunes G, et al. Measuring Arteriolar-to-Venous Ratio in Retinal Photography of Patients With Hypertension: Development and Application of a New Semi-Automated Method. *Am J Hypertens*. 2005;18:417-421.
- 6) Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Schmidt MI, Pankow JS, Couper DJ, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *J Am Med Assoc* 2002;287:2528-2533.
- 7) Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. *J Am Med Assoc* 2002;287:1153-1159.
- 8) Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident strokes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134-1140.
- 9) Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med* 2004;17:248-255.
- 10) Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *Br Med J* 2004; 329:79-82.

- 11) Tarabishy AB, Campbell JP, Misra-Hebert A, Seballos RJ, Lang RS, Singh RP. Non-mydratric single-field fundus photography for the screening of retinal diseases in an executive health clinic. *Surg Lasers Imaging*. 2011;42:102-106.
- 12) 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;106:2269-2280.
- 13) American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee. Preferred Practice Pattern: Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2007.
- 14) Ministério da Previdência Social, Brasil, <http://www.previdencia.gov.br>.
- 15) Estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00041444?term=aric+and+retina&rank=1>
- 16) MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00041444?term=mesa+and+retina&rank=1>
- 17) Alan H. Tunnaclyffe. *Introduction to Visual Optics*, 1993.
- 18) Henson, D. B. *Optometric Instrumentation*, 1983.
- 19) J. B. Eskridge, J. F. Amos, and J. D. Bartlett. *Clinical Procedures in Optometry*, 1991.
- 20) Ávila M. A Retina no Século XXI. *Arq Bras Oftalmol* 2003;66:719-730.
- 21) Stewart-Brown S. Screening could seriously damage your health. *BMJ* 1997;314:533.
- 22) World Health Organization, Health topics; blindness, <http://www.who.int/topics/blindness>.
- 23) Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:614-618.
- 24) Xu L, Jonas JB, Cui TT, You QS, Wang YX, Yang H, et al. Beijing Eye Public Health Care Project. *Ophthalmology*. 2012;119:1167-1174.
- 25) Chalk D, Pitt M, Vaidya B, Stein K. Can the Retinal Screening Interval Be Safely Increased to 2 Years for Type 2 Diabetic Patients Without Retinopathy? *Diabetes Care*. 2012;35:1663-1668.
- 26) Hutchinson AK, Saunders RA, O'Neil JW, Lovering A, Wilson ME. Timing of initial screening examinations for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998;116:608-612.

- 27) Chen HJ, Teng RJ, Tsou Yau KI, Yang CM. Optimal timing of retina examinations for premature infants. *J Formos Med Assoc* 1998;97:552-556.
- 28) Conselho Brasileiro de Oftalmologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. Projeto Diretrizes – Retinopatia da Prematuridade, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.
- 29) Paula A. Fundoscopia / Fundus oculi. *J. bras. med.* 1998;75:36-38.
- 30) Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat.* 2005;206:319-348.
- 31) Cheung N, Sharrett AR, Klein R, Criqui MH, Islam FM, Macura KJ, et al. Aortic Distensibility and Retinal Arteriolar Narrowing The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension* 2007;50:617-622.
- 32) Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:204-213.
- 33) Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR. Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2004;111:1055-1062.
- 34) Boucher MC, Gresset JA, Angioi K, Olivier S. Effectiveness and safety of screening for diabetic retinopathy with two nonmydriatic digital images compared with the seven standard stereoscopic photographic fields. *Can J Ophthalmol.* 2003;38:557-568.
- 35) Lawrence MG. The accuracy of digital-video retinal imaging to screen for diabetic retinopathy: an analysis of two digital-video retinal imaging systems using standard stereoscopic seven-field photography and dilated clinical examination as reference standards. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:321-340.
- 36) Leese GP, Ahmed S, Newton RW, Jung RT, Ellingford A, Baines P, et al. Use of mobile screening unit for diabetic retinopathy in rural and urban areas. *BMJ* 1993;306:187-189;
- 37) Higgs ER, Harney BA, Kelleher A, Reckless JP. Detection of diabetic retinopathy in the community using a non-mydriatic camera. *Diabet Med.* 1991;8:551-555.

- 38) Hansen A, Sander B, Larsen M, Kleener J, Borch-Johnsen K, Klein R, et al. Screening for diabetic retinopathy using a digital non-mydratric camera compared with Standard 35-mm stereo colour transparencies. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:656-665.
- 39) Scanlon PH, Foy C, Malhotra R, Aldington SJ. The Influence of age, duration of diabetes, cataract, and pupil size on image quality in digital photographic retinal screening. *Diabetes Care* 2005;28:2448-2453.
- 40) Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keefe C, Khuntit K, Baker R, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy – a systematic review. *Diabetic Medicine* 2000;17:495-506.
- 41) Pugh JA, Jacobson JM, Van Heuven WA, Watters JA, Tuley MR, Lairson DR, et al. Screening for diabetic retinopathy. The wide-angle retinal camera. *Diabetes care* 1993;16:889-895.
- 42) Retinopathy Working Party. A protocol for screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabet Med* 1991;8:263-267.
- 43) Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie AK. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy. The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1995;38:437-444.
- 44) Gibbins RL, Owens DR, Allen JC, Eastman L. Practical application of the European Field Guide in screening for diabetic retinopathy by using ophthalmoscopy and 35 mm retinal slides. *Diabetologia* 1998;41:59-64.
- 45) Von Wend G. Screening for diabetic retinopathy. Aspects of photographic methods. Tese de Doutorado, 2005. Department of Clinical Neurosciences, Section of Ophthalmology and Vision, Karolinska Institutet e Saint Erik's Eye Hospital, Estocolomo, Suécia.
- 46) Joannou J, Kalk WJ, Mahomed I, Ntsepo S, Berzin M, Joffe BI, et al. Screening for diabetic retinopathy in South Africa with 60° retinal colour photography. *J Intern Med* 1996;239:43-47.
- 47) Moss SE, Meuer SM, Klein R, Hubbard LD, Brothers RJ, Klein B. Are seven standard photographic fields necessary for classification of diabetic retinopathy? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:823-828.

- 48) Wong TY, Knudson 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;111:1183-1190.
- 49) Jost BS, Hilgemberg E, Rodrigues EB, Daniotti AF, Bonamigo EL. Prevalência da retinopatia diabética em unidade do Programa de Saúde da Família. *Rev Bras Oftalmol*. 2009;68:90-95.
- 50) Póvoa CA, Nicoleta MT, Valle ALS, Gomes LES, Neustein I. Prevalência de glaucoma identificada em campanha de detecção em São Paulo. *Arq Bras Oftalmol* 2001;64:303-307.
- 51) Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjølie AK, Lindekleiv H, Njølstad I. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Elderly Caucasians: The Tromsø Eye Study. *Ophthalmology*. 2012;16:99-104.
- 52) Silva APB, Andréa Silva AVB, Herkenhoff FL. Retinopatia hipertensiva: Revisão. *Arq Bras Oftalmol* 2002;65:487-493.
- 53) Dimmitt SB, Eames SM, Gosling P, West JN, Gibson JM, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;1:1103-1106.
- 54) Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994;41:211-218.
- 55) Lucena DR, Siqueira RC. Os dez mais frequentes diagnósticos angiofluoresceinográficos de um serviço de referência em retina e vítreo. *Rev Bras Oftalmol* 2000;59:594-596.
- 56) Veloso JCB, Ventura AG, Escarião PHG, Neto AQL, Dias S. Angiofluoresceinografia em serviço de referência: frequência diagnóstica. *An Fac Med Univ Fed Pernambuco* 2001;46:45-47.
- 57) Stephen B. Hulley, et al. Delineando a Pesquisa Clínica - Uma Abordagem Epidemiológica 3ª Edição, 2008:58-59.
- 58) Russo C, Jaubert MP, Jin Z, Homma S, Di Tullio MR. Intra and interobserver reproducibility of left ventricular mechanical dyssynchrony assessment by real time three-dimensional echocardiography. *Echocardiography*. 2012;29:598-607.

- 59) Lim DJ, Luo S, Kim MH, Ko SH, Kim Y. Interobserver agreement and intraobserver reproducibility in thyroid ultrasound elastography. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198:896-901.
- 60) Cuspidi C, Salerno M, Salerno DE, Meani S, Valerio C, Esposito A, et al. High Prevalence of Retinal Vascular Changes in Never-treated Essential Hypertensives: An Inter- and Intra-observer Reproducibility Study with Non-mydratiac Retinography, *BLOOD PRESSURE* 2004;13:25-30.
- 61) van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ.* 2005;331:73.
- 62) Sharp PS, Chaturvedi N, Wormald R, McKeigue PM, Marmot MG, Young SM. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans. Prevalence and risk factor relationships. *Hypertension* 1995;25:1322-1325.
- 63) 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;133:78-88.
- 64) 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* 2003;110:658-666.
- 65) Yu T, Mitchell P, Berry G, Li W, Wang JJ. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol* 1998;116:83-89.
- 66) Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin*, 1979;86:420-428.
- 67) McGraw, Kenneth O, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychological Methods*, 1996;1:30-46.
- 68) Perroca MG, Gaidzinski RR. Avaliando a confiabilidade interavaliadores de um instrumento para classificação de pacientes - coeficiente Kappa. *Rev Esc Enferm USP* 2003;37:72-80.
- 69) Altman DG. *Practical statistics for medical research.* London: Chapman and Hall, 1991.
- 70) Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*, 3rd ed, 2004.
- 71) Hirakata VN, Camey SA. Análise de concordância entre métodos de bland-altman (*Bland-Altman analysis of agreement between methods*). *Rev. HCPA* 2009;29:261-268.

72) Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE, Neider MW, Reinke J. Detection of age-related macular degeneration using a nonmydriatic digital camera and a standard film fundus camera. Arch Ophthalmol. 2004;122:1642-1646.

ARTIGO

**CONFIABILIDADE DE LEITURAS EM RETINOGRÁFIAS NO ESTUDO
LONGITUDINAL DA SAÚDE DO ADULTO (ELSA), NO BRASIL**

*RELIABILITY OF RETINOGRAPHY READINGS IN THE BRAZILIAN LONGITUDINAL
STUDY OF ADULT HEALTH (ELSA-BRASIL)*

Thiago Vernetti Ferreira, Mestrando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado à revista *Ophthalmology*

CONFIABILIDADE DE LEITURAS EM RETINOGRÁFIAS NO ESTUDO LONGITUDINAL DO ADULTO (ELSA), NO BRASIL

Thiago V Ferreira¹, Sandra C. Fuchs^{1,2} em nome dos pesquisadores do ELSA Brasil.

¹ Postgraduate Studies Program in Epidemiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, R. Ramiro Barcelos 2600, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

² National Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS/CNPq), Hospital de Clínicas de Porto Alegre. R. Ramiro Barcelos 2350, Centro de Pesquisa Clínica, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

Autor para correspondência:

Prof. Dr. Sandra C. Fuchs
Centro de Pesquisa Clínica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Ramiro Barcellos, 2350, 5º andar
90.035-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Phone/FAX: + 5551-33597621/3359-8420
E-mail: scfuchs@terra.com.br

Running head: Confiabilidade intra e interobservador em leituras de retinografias

Resumo

Objetivo: Determinar a reprodutibilidade das avaliações de retinografias realizadas nos participantes do estudo ELSA - Brasil. Avaliar a prevalência de achados de retinografia e descrever a prevalência de anormalidades referidas.

Material e métodos: Análise transversal de estudo de coorte, realizado em seis capitais do Brasil, analisou imagens de fundo de olho de 10.648 indivíduos, obtidas em cada um dos centros do ELSA (Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto). Seis leitores foram responsáveis pela avaliação das retinografias, realizada de forma padronizada, conforme protocolo de leitura do Centro de Leitura de Retinografias, situado em Porto Alegre. Confiabilidade intraobservador foi calculada para legibilidade das imagens e anormalidades de achados de retinografias em 10% da amostra. Confiabilidade interobservador foi avaliada em sub-amostra de 247 indivíduos, totalizando 988 imagens (quatro por participante), sendo as imagens interpretadas por todos os leitores.

Resultados: Mais de 91% das imagens foram legíveis, cerca de 12% apresentaram alguma anormalidade, as quais resultaram em coeficientes kappas para confiabilidade interobservador para legibilidade de 0,47 (olho direito) e 0,40 (olho esquerdo) e para identificação de anormalidades de 0,60 (olho direito) e 0,55 (olho esquerdo). Na análise intraobservador, os coeficientes kappas globais para legibilidade foram e 0,73 para ambos os olhos e para resultado 0,77 (olho direito) e 0,76 (olho esquerdo).

Conclusões: Avaliação ocular realizada nos participantes do ELSA - Brasil, através da análise de retinografias e aplicação de questionário oftalmológico, é única no país, devido ao grande número de indivíduos arrolados na pesquisa. Além disso, para cada participante obteve-se duas fotografias por olho (campo disco e campo mácula), aumentando a probabilidade de identificação de achados anormais. Os resultados mostraram boa confiabilidade intraobservadores e moderada interobservadores. Achados retinianos poderão ser utilizados na avaliação de associações com desfechos clínicos incidentes nessa coorte.

Palavras chave: retinografia; confiabilidade, concordância, kappa, retina

INTRODUÇÃO

O exame fotográfico do fundo de olho - A retinografia - é um dos métodos para avaliação da retina e detecção de anormalidades, permitindo diagnosticar e classificar adequadamente patologias como, por exemplo, retinopatia diabética. Anormalidades de retina em pacientes diabéticos, diagnosticadas através de retinografia, são observadas em 4 a 7% dos indivíduos avaliados em estudos populacionais¹, e em até 21% dos pacientes diabéticos², conforme a duração e o controle da doença.

A identificação de anormalidades na retina é dependente do instrumento usado na avaliação, da interpretação por profissionais e da padronização de procedimentos. Estudos epidemiológicos implementados em grandes populações, como a do projeto ELSA Brasil, são realizados utilizando métodos automatizados que permitem tornar comparáveis exames executados por diversos técnicos, utilizando elevado número de imagens e durante muito tempo.

A utilização de protocolos padronizados, para operacionalizar a leitura e uniformizar a identificação de anormalidades compatíveis com doenças do fundo do olho, deve promover maior concordância entre técnicos treinados. Dessa forma, a reprodutibilidade na detecção de anormalidades é obtida pelo treinamento adequado dos profissionais que fazem a captação da imagem e dos leitores que interpretam estas imagens, reduzindo a variabilidade intra e interavaliador³. Contudo, há necessidade de avaliação de confiabilidade, visto que há variação na concordância de acordo com o tipo de alteração identificada na retina.⁴

O emprego de retinografia para avaliação ocular na população geral não está estabelecido, embora seja amplamente utilizado em pesquisa.⁵ O estudo ARIC desenvolveu protocolos para utilização de retinografias e avaliação de calibre vascular e associações cardiovasculares.¹

No Brasil, o estudo ELSA (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto) foi o primeiro a implementar avaliação através de retinografia em cerca de 11 mil indivíduos. No presente

estudo, investigaram-se achados retinográficos na população do ELSA Brasil e avaliou-se a concordância intra e interobservadores para legibilidade e laudo da avaliação (normal ou alterado).

MATERIAL E MÉTODOS

O ELSA é um estudo de coorte que arrolou indivíduos, com idade entre 35 e 74 anos, funcionários de instituições de ensino superior e pesquisa, de seis capitais brasileiras. Participantes foram entrevistados e submetidos à investigação de agravos crônicos, utilizando múltiplos exames na linha de base. Instrumentos padronizados e pré-testados foram utilizados para avaliar queixas oculares e anormalidades em retinografias de ambos os olhos. O início da coleta de dados foi anterior à padronização da retinografia, acarretando a avaliação de 10.648 participantes do ELSA Brasil, entre 15.105 participantes arrolados.

Anormalidades oculares

Participantes responderam um questionário com onze questões relativas à saúde ocular, incluindo perguntas sobre: catarata e realização de cirurgia corretiva; sensação de olho seco ou areia nos olhos e uso de colírios ou lágrimas artificiais, durante os últimos três meses; realização de laser para tratamento de retinopatia diabética; diagnóstico de glaucoma e tratamento com colírio ou cirurgia; presença de descolamento de retina; diagnóstico de degeneração macular relacionada à idade e realização de laser ou injeção para tratamento; se teve algum tipo de lesão por bolada, trauma perfurante ou queimadura química que tenha provocado atendimento médico de urgência; avaliação da visão sem correção (excelente, boa, mediana, ruim ou muito ruim); presença de ambliopia ou olho “preguiçoso” e se havia consultado com oftalmologista nos últimos três anos.

Retinografias

As retinografias foram obtidas em retinógrafo digital não-midriático [Canon CR-1 nonmydriatic system com EOS 40D (10-megapixel) câmera digital (Canon, Tochigiken, Japão)], com campo de imagem de 45° e programa de imagens *Retinal Image Control Software* (Canon). Esse método

de obtenção de retinografias, sem midríase, foi previamente validado em estudo que comparou fotografia de fundo de olho padrão com dilatação da pupila.⁶ A avaliação das retinografias utilizou programa de imagens *ImageJ (Image Processing and Analysis in Java, open source, public domain, by Research Services Branch, National Health Institute, USA)*, seguindo protocolo padronizado de leitura.

Os participantes foram mantidos em sala escurecida para provocar dilatação das pupilas, sem uso de colírio midriático, e, após cerca de quatro minutos, duas retinografias (uma centrada no disco óptico e uma centrada na mácula) foram obtidas de cada olho. A qualidade da imagem foi verificada quanto à presença de artefatos que poderiam interferir com a interpretação do exame, tais como: problemas de iluminação, definição de campo, enevoamento da imagem, pó ou sujeira, presença de cílios, arcos, canal vermelho e outros. Essas características permitiram definir a legibilidade dos campos: todos os campos legíveis, disco legível, mácula legível, parte disco-mácula ilegível e todos os campos ilegíveis. A variável legibilidade foi categorizada como imagem legível (qualquer campo legível) ou imagem ilegível.

Treinamento da equipe do Centro de Leitura de Retinografias (CLR)

As retinografias foram obtidas, em cada um dos centros de investigação, por aferidores previamente certificados e, após, as imagens foram enviadas para o Centro de Leitura de Retinografias, situado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A equipe técnica do CLR que realizou a leitura das retinografias foi constituída por seis avaliadores, sendo dois oftalmologistas com título de especialista e quatro médicos não-oftalmologistas, certificados para fazer leituras independentes, estando cegados para condições clínicas dos pacientes. A equipe do CLR realizou treinamento para avaliação das imagens conforme protocolo padronizado. Os leitores foram treinados de acordo com sua formação profissional prévia. O treinamento ocorreu através da leitura de várias imagens com diferentes problemas de qualidade e com diversos achados para notificação, sob a supervisão de médico oftalmologista com grande experiência em análise de retinografias. Entre oftalmologistas, a padronização enfatizou a classificação de resultados anormais e estabelecimento dos resultados, em sessões de análise de casos, com duração de

aproximadamente 12 horas. Para não-oftalmologistas, foram realizadas sessões teórico-práticas e análise de casos, com duração de pelo menos 20 horas, além de três meses supervisão direta por um oftalmologista. O supervisor realizou controle periódico de qualidade das imagens, feito no CLR. No total, cerca de 40.000 imagens foram obtidas, interpretadas e os resultados apresentados referem-se a qualquer uma das imagens e dos dois olhos.

Análise das retinografias

A interpretação dos achados do exame foi definida a priori, baseando-se em protocolos desenvolvidos e testados nos estudos *ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)* e *MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)*

(<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00041444?term=mesa+and+retina&rank=1>), adaptados para utilização no ELSA.

A avaliação para emissão de laudo envolvia a detecção de achados compatíveis com retinopatia diabética, oclusões venosas, cicatrizes coreoretinianas, maculopatias (DMRI, buraco de mácula, membrana epiretiniana), alterações de nervo óptico (escavação aumentada), descolamento de retina, nevus de coróide, entre outros. Os achados individuais de cada um dos olhos foram categorizados como normal (sem alterações), alterado (presença de pelo menos uma alteração) ou inconclusivo (limitações técnicas impediram a análise das imagens). O resultado envolvia informação ao participante sobre ausência de anormalidades ou detecção de achados que determinavam a necessidade de confirmação diagnóstica ou acompanhamento em até 30 ou 90 dias.

Entre os achados de notificação imediata incluíram-se: alterações vasculares compatíveis com retinopatia diabética proliferativa, edema macular clinicamente significativo, degeneração macular relacionada à idade com sinais de exsudação, êmbolos de colesterol (placas de Hollenhorst), oclusão de veia central da retina, nevus suspeito, descolamento de retina e outras. Notificação breve incluía anormalidades como: escavação de nervo óptico maior que 0.7, alterações vasculares compatíveis com retinopatia diabética não-proliferativa, edema macular

não clinicamente significativo, oclusão de ramo da veia central da retina, buraco macular, membrana epiretiniana e outras. Alguns exemplos de condições que determinaram a necessidade de notificação podem ser vistos no Anexo 1. Os resultados das notificações foram recodificados para normal, anormal ou inconclusivo. Para fins de análise, os achados positivos foram agrupados em alterações maculares, vasculares, de nervo óptico, cicatriz corioretiniana, nevus de coróide e outros.

Cálculo de tamanho de amostra e análise dos dados

Realizou-se cálculo de tamanho de amostra para detectar um coeficiente Kappa de pelo menos 0,6, variando de 0,6 a 0,7, para um nível de confiança de 95%, com precisão de 0,1 a 0,05, sendo necessário avaliar 257 a 1027 participantes, respectivamente, por dois observadores. Estendeu-se esse tamanho de amostra a todos os seis avaliadores na análise de confiabilidade interobservador e para avaliação intraobservador utilizaram-se 10% das leituras realizadas por cada avaliador. As retinografias foram selecionadas através de amostragem aleatória estratificada por leitor, proporcional ao número de leituras realizadas.

A primeira avaliação envolvia a qualidade da imagem e a identificação de fatores que pudessem prejudicar a visualização de parte de algum campo de leitura. Havendo legibilidade, a equipe detectava anormalidades e classificava alterações como normais ou anormais, essas sujeitas a laudo específico. Análise de confiabilidade foi realizada intra e interobservador sobre legibilidade das imagens e presença de achados anormais.

Em subamostra de 247 participantes, foi analisada a concordância interobservador. Esse tamanho de amostra para releitura das retinografias baseou-se no tamanho de amostra usada no estudo ARIC. A concordância intraobservador foi realizada em relação à interpretação prévia, sobre o conjunto de anormalidades, com releitura de 10% das retinografias.

As imagens caracterizadas como ilegíveis por todos os avaliadores foram excluídas das análises de concordância intra e interobservador para anormalidades. A Figura 1 apresenta o fluxograma das avaliações.

RESULTADOS

Foram avaliadas retinografias de 10.648 participantes do ELSA, que apresentavam $52,8 \pm 9,2$ anos de idade, 53,5% eram mulheres e mais de 60% havia iniciado ou completado terceiro grau. Os centros com maior número de participantes foram São Paulo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Bahia e Espírito Santo, respectivamente. Aproximadamente 16,4% dos participantes apresentavam pressão arterial maior ou igual a 140/90 mmHg, 1,0% referiu ser portador de diabetes mellitus e 8,6% das mulheres relataram diagnóstico prévio de diabetes gestacional. (Tabela 1).

Observa-se, na Tabela 2, que 821 participantes relataram diagnóstico prévio de catarata uni ou bilateralmente, sendo que 3,3% haviam realizado tratamento cirúrgico. Ambliopia mono ou binocular foi relatada por 17,1% dos participantes e apenas 0,5% referiu ter realizado tratamento a laser para retinopatia diabética. Acuidade visual excelente foi referida por 6,1% da população, enquanto mais do que um quarto caracterizou ter visão ruim ou muito ruim sem correção. Destaca-se ainda, que quase 80% dos participantes haviam realizado consulta oftalmológica eletiva nos últimos três anos.

A leitura das retinografias foi possível para mais de 91% dos participantes, sendo que para quase 80% os laudos foram de normalidade, tanto para o olho direito quanto para o olho esquerdo (tabela 3). Os achados retinográficos positivos foram agrupados em alterações de mácula, vasculares, nervo óptico, cicatrizes de corioretinite, nevus e outros, descritos na Figura 2.

A Tabela 4 mostra coeficientes kappas obtidos na análise de concordância intraobservador para legibilidade, os quais variaram de 0,36 a 0,80, para o olho direito, e 0,37 a 0,79, para o olho esquerdo. Essa variação resultou em coeficiente kappa global de 0,73 (IC95% 0,67-0,78), para o

olho direito, e 0,73 (IC95% 0,67-0,79), para o olho esquerdo. Observa-se que os kappas menores foram obtidos pelos leitores 2 e 3 e os maiores, pelos leitores 4 e 6. A confiabilidade intraobservador da legibilidade foi boa, tanto para o olho direito como para o olho esquerdo, e a concordância global para laudos da avaliação também foi boa e similar entre os dois olhos (0,77 olho direito e 0,76 olho esquerdo).^{7,8}

A concordância interobservador, descrita na Tabela 5, mostra que os coeficientes kappas para legibilidade foram 0,47 e 0,40 e para laudos da avaliação de 0,60 e 0,55 no olho direito e esquerdo, respectivamente.

DISCUSSÃO

A avaliação retinográfica mostrou que proporção elevada das imagens era passível de leitura e uma fração considerável apresentava achados positivos. A reprodutibilidade intraobservadores obteve resultado bom, tanto para legibilidade como para detecção de achados, entretanto, a reprodutibilidade entre leitores foi apenas moderada para legibilidade e achados. O desempenho individual dos leitores mostrou que as duas leituras com coeficientes kappas maiores e mais consistentes foram obtidas por dois oftamologistas experientes e com maior tempo de treinamento prévio. Essa assimetria no resultado dos coeficientes kappa gerou valor *P* baixo.

Estudos com análises retinográficas usualmente não apresentam detalhamento dos procedimentos envolvidos na qualidade das leituras e na concordância entre leitores.^{9,10} Estudo envolvendo rastreamento de doença ocular em população de pacientes diabéticos, atendida por médicos generalistas em unidades de atenção básica, identificou 74% de exames normais, resultado semelhante ao observado nesse estudo.¹¹ Da mesma forma, em indivíduos norte-americanos, sem diabetes mellitus, a prevalência de retinografia alterada (12,5%) foi similar ao obtido no presente estudo.¹² Contudo, no estudo americano essa prevalência era de retinopatia, enquanto, no presente estudo, é apenas a prevalência de achados positivos.

Diferenças na formação e experiência entre leitores poderia explicar tanto a variação nos coeficientes Kappas intraobservadores quanto a concordância global ter sido apenas boa^{7,8}, visto que entre leitores experientes houve maior concordância.¹² Por outro lado, a participação de

maior número de leitores, incluindo tanto os experientes quanto os com menos experiência, gerou coeficientes kappas interobservadores moderados para os laudos da avaliação.^{7,8}

Esse estudo apresenta algumas características únicas, que incluem desde constituir o primeiro a ser realizado no Brasil, como envolver análise de quatro imagens por participante e seleção da imagem mais apropriada. Esses procedimentos possivelmente aumentaram o potencial para detectar anormalidades, visto que bastava uma das imagens estar alterada para ser incluída. Por outro lado, o estudo foi realizado em amostra baseada na seleção de voluntários, não representativa, e constituída predominantemente por indivíduos com escolaridade superior. A impossibilidade de comparar os achados entre os dois olhos não permitiu verificar se as diferenças teriam impacto e qual sua magnitude.

Finalmente, os resultados mostraram confiabilidade entre observadores e os achados retinianos poderão ser utilizados na avaliação de associações com desfechos clínicos incidentes nessa coorte. Os resultados intraobservadores indicam que avaliação de confiabilidade é necessária e que os leitores de retinografia deveriam ser experientes ou treinados de forma mais consistente ou por mais tempo.

Abstract

Objective: to determine the reproducibility of retinography assessments carried out in the participants of ELSA-Brazil. To evaluate the prevalence of digital retinography findings and describe the prevalence of abnormalities referred to.

Material and methods: a cross-sectional Analysis of cohort study, carried out in six capitals of Brazil, analyzed images of the fundus of 10,648 individuals, obtained in each one of the centres of ELSA (Longitudinal study of adult Health). Six readers were responsible for the evaluation of retinography, carried out in a standardized manner, according to the protocol of Fundus Reading Center, located in Porto Alegre. Intraobserver reliability was calculated for legibility of images and abnormalities of finds of retinography in 10% of the sample. Interobserver reliability was assessed in sub-sample of 247 individuals, a total of 988 images (four per participant), being the images interpreted by all readers.

Results: more than 91% of the images were legible, about 12% showed some abnormality, which resulted in kappas coefficients for interobserver reliability to readability of 0.47 (right eye) and 0.40 (left eye) and to identify abnormalities of 0.60 (right eye) and 0.55 (left eye). In the intraobserver analysis, the global kappas coefficients for readability were 0.73 for both eyes and for result were 0.77 (right eye) and 0.76 (left eye).

Conclusions: ocular Evaluation performed in participants of ELSA-Brazil, through the analysis of retinography and application of ophthalmological questionnaire, is unique in the country, due to the large number of individuals listed in the survey. In addition, for each participant got two images per eye (disk field and macula field), increasing the likelihood of identifying abnormal findings. The results have shown good reliability for intraobservers analysis and moderate for interobservers. Retinal findings can be used in the evaluation of associations with clinical outcomes incidents in this cohort.

Key words: retinography, reliability, concordance, kappa, retina

INTRODUCTION

The photographic examination of the eye-the digital retinography-is one of the methods for evaluation of retina and detection of abnormalities, allowing to diagnose and classify appropriately diseases such as diabetic retinopathy. Retinal abnormalities in diabetic patients, diagnosed by means of digital retinography, are observed in 4 to 7% of individuals evaluated in population studies¹, and by up to 21% of diabetic patients², depending on the duration and the control of the disease.

The identification of abnormalities in the retina is dependent on the instrument used in the evaluation, interpretation by professionals and the standardization of procedures. Epidemiological studies implemented in large populations, as the ELSA Brazil, are carried out using automated methods that allow you to compare exams performed by various technicians, using large numbers of images and for a long time.

The use of standardized protocols, to operationalize the reading and to standardize the identification of abnormalities consistent with the Fundus diseases, should promote greater agreement between trained technicians. In this way, the reproducibility in detecting abnormalities is obtained by adequate training of the professionals that make the image capture and readers that interpret these images, reducing the intra and interobserver variability³. However, there is a need for evaluation of reliability, given that there is variation in the agreement according to the type of change identified in the retina⁴.

The use of digital retinography for ocular assessment in the general population is not established, although it is widely used in research⁵. The ARIC Study has developed protocols for the use of retinography and evaluation of vascular caliber and cardiovascular associations¹.

In Brazil, the ELSA study (Longitudinal study of adult health) was the first to implement evaluation by means of digital retinography in about 11 thousand people. In this study, we

investigated fundus findings in the population of ELSA-Brazil and evaluated the intra and interobserver agreement for readability and result (normal or abnormal)

MATERIAL and METHODS

The ELSA is a cohort study that enrolled individuals, aged between 35 and 74 years, employees of institutions of higher education and research, from six state capitals. Participants were interviewed and submitted to investigation of chronic diseases, using multiple tests at baseline. Standardized instruments and pretested were used to assess ocular complaints and abnormalities in retinography of both eyes. The data collection was initiated prior to the standardization of digital retinography, causing 10,648 assessment participants of ELSA Brazil, between 15,105 participants listed.

Ocular abnormalitys

Participants had answered a questionnaire with eleven questions about the ocular health, including questions on: cataract and accomplishment of corrective surgery; sensation of dry eye or sand in the eyes and use of artificial tears, during last the three months; accomplishment of laser for treatment of diabetic retinopathy; diagnosis of glaucoma and treatment with drops or surgery; presence of retina detachment; diagnosis of age-related macular degeneration and accomplishment of laser or injection for treatment; if it had some type of injury, armor-piercing trauma or chemical burning that have provoked medical attendance of urgency; evaluation of the vision without correction (excellent, good, medium, bad or very bad); presence of ambliopia or “sluggish” eye and if had consulted with ophthalmologist in last the three years.

Retinography

The fundus images had been gotten in nonmydriatic digital retinal camera [Canon CR-1 nonmydriatic system with EOS 40D (10-megapixel) digital camera (Canon, Tochigiken, Japan)], with field of image of 45° and program of images *Retinal Image Control Software* (Canon). This method of attainment of retinography, without mydriasis, previously was validated in study that

compared fundus photography with mydriasis, gold standard.⁶ The evaluation of the retinography has used the program ImageJ (Image Processing and Analysis in Java, open source, public domain, by Research Services Branch, National Health Institute, the USA), following standardized protocol of reading.

The participants had been kept in darkened room to provoke dilation of pupils, without use of mydriatic eyewash, and, after about four minutes, two fundus images (one centered on the optical disk and another in the macula) had been gotten of each eye. The quality of the image was verified how much to the presence of devices that could intervene with the interpretation of the examination, such as: problems of illumination, definition of field, image blurring, presence of dust or dirt, presence of eyelashes, arcs, red canal and others. These characteristics had allowed to define the legibility of the fields: all the fields legible, legible optical disc, legible macula, part disc-macula unreadable and all the unreadable fields. The variable legibility was categorized as legible image (any legible field) or unreadable image.

Training of the team of the Reading Center of Retinography (RCR)

The retinography had been gotten, in each one of the inquiry centers, by sealers previously certified, after, the images had been sent for the Reading Center of Retinography, situated in the Hospital of Clinics of Porto Alegre. The team of the RCR that carried through the reading of the retinography was constituted by six appraisers, having been two no-ophthalmologists, ophthalmologists with specialist heading and four doctors, certified to make independent readings, being blinded for clinical conditions of the patients. The CLR team conducted training for evaluating images according standardized protocol. The readers had been trained in accordance with its previous professional formation. The training occurred through the reading of some images with different problems of quality and with several findings for notification, under the supervision of ophthalmologist doctor with great experience in analysis of retinography. Between ophthalmologists, the standardization emphasized the classification of abnormal results and establishment of the results, in sessions of analysis of cases, with duration of approximately 12 hours. For no-ophthalmologists, theoretician-practical sessions and analysis

of cases had been carried through, with duration of at least 20 hours, beyond three months direct supervision for a ophthalmologist. The supervisor carried through periodic control of quality of the images, made in the RCR. In total, around 40,000 images were obtained and interpreted, the results presented refer to any of the images and the two eyes.

Analysis of retinography

The interpretation of the findings of the review was defined a priori, based on protocols developed and tested in the ARIC Study (*Atherosclerosis Risk in Communities*) and MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00041444?term=mesa+and+retina&rank=1>), adapted for use in ELSA.

The evaluation for the issuance of the report involved the detection of findings compatible with diabetic retinopathy, venous occlusions, retinal scars, maculopathies (AMD, macular hole, epiretinal membrane), optic nerve changes (increased excavation), retinal detachment, choroidal nevus, among others. The individual finds each of the eyes were categorized as normal (no change), as amended (the presence of at least one change) or inconclusive (technical limitations prevented the analysis of images). The result involved the participant information about absence of abnormalities or detection of findings that determined the need for diagnostic confirmation or follow-up within 30 or 90 days.

Among the findings of immediate notification included the following: vascular changes compatible with proliferative diabetic retinopathy, clinically significant macular edema, age-related macular degeneration with signs of exudation, cholesterol emboli (Hollenhorst plaques), occlusion of the central vein of the retina, nevus suspect, retinal detachment and others. Brief notification included abnormalities as: excavation of the optic nerve greater than 0.7, vascular changes compatible with non-proliferative diabetic retinopathy, macular edema is not clinically significant, branch occlusion of the central vein of the retina, macular hole, epiretinal membrane and others. Some examples of conditions that determined the need for notification can be seen in

Annex 1. The results of the notifications were recoded to normal, abnormal or inconclusive. For purposes of analysis, the positive findings were grouped into macular changes, vascular, optic nerve, corioretinal scar, choroidal nevus and others.

Calculation of sample size and data analysis

Held Sample size calculation for detecting a Kappa coefficient of at least 0.6, ranging from 0.6 to 0.7, for a confidence level of 95% with precision of 0.1 to 0.05, being necessary to evaluate 257-1027 participants respectively by two observers. Extended this sample size to all six evaluators in the analysis of interobserver reliability and for assessment of intraobserver agreement were used 10% of the readings made by each evaluator. The retinography were selected through random sampling by reader, proportional to the number of reads performed.

The first evaluation involved the image quality and the identification of factors that could affect the viewing of part of some field of reading. Having readability, the team detected abnormalities and classified as normal or abnormal changes, those subject to specific report. Reliability analysis was performed on intra-and interobserver readability of the images and the presence of abnormal findings.

In the subsample of 247 participants was analyzed interobserver agreement. This sample size for rereading of retinography was based on the sample size used in the ARIC study. The intraobserver agreement was made in relation to the previous interpretation, on the set of abnormalities, with 10% of rereading retinography.

The images characterized as unreadable for all the appraisers had been excluded from the agreement analyses intra and interobservador for abnormality. Figure 1 presents the flowchart of the evaluations.

RESULTS

Were evaluated retinography of 10,648 participants ELSA, which had 52.8 ± 9.2 years, 53.5% were women and more than 60% had initiated or completed the third degree. The centers with the highest number of participants were São Paulo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Bahia and Espírito Santo, respectively. Approximately 16.4% of participants had blood pressure greater than or equal to 140/90 mmHg, 1.0% reported they had diabetes mellitus and 8.6% of women reported a previous diagnosis of gestational diabetes. (Table 1).

It is observed, in Table 2, that 821 participants had reported previous diagnosis of unilateral or bilateral cataract, and 3.3% had undergone surgical treatment. Mono or binocular amblyopia was reported by 17.1% of participants and only 0.5% reported having performed laser treatment for diabetic retinopathy. Excellent visual acuity was reported by 6.1% of the population, while more than a quarter featured have vision bad or very bad uncorrected. Note also that almost 80% of the participants had undergone elective ophthalmologic consultation in the past three years.

The reading of retinography was possible for more than 91% of participants, and almost 80% of the reports were normal, both for the right eye and for the left eye (Table 3). Fundus positive findings were pooled in macular changes, vascular alterations, optic nerve damage, chorioretinitis scars, nevus and others described in Figure 2.

Table 4 shows kappas coefficients obtained from the analysis of intraobserver agreement for readability, which ranged from 0.36 to 0.80, for the right eye, and 0.37 to 0.79, for the left eye. This variation resulted in overall kappa coefficient of 0.73 (95% CI 0.67-0.78) for the right eye, and 0.73 (95% CI 0.67 to 0.79) for the left eye. It is observed that the lower kappas were obtained by the readers 2 and 3 and the larger for the readers 4 and 6. The intraobserver reliability of readability was good for both eyes, and the overall agreement for the evaluation reports was also good and similar between the two eyes (0.77 and 0.76 right eye left eye).⁷⁸

The interobserver agreement, described in Table 5, shows that the coefficients for readability kappas were 0.47 and 0.40 and for the evaluation reports of 0.60 and 0.55 in the right and left eyes, respectively.

DISCUSSION

The fundus evaluation showed that high proportion of images was capable of reading and a considerable fraction showed positive findings. The intraobserver reproducibility obtained good result for both readability and for detection of findings, however, the reproducibility between readers was only moderate for readability and findings. The performance of individual readers showed that the two readings with kappas coefficients greater and more consistent were obtained by two experienced ophthalmologists and with longer training prior. This asymmetry in the outcome of the kappa coefficients generated low P value.

Studies with fundus analysis usually do not present detailing of the involved procedures in the quality of the readings and in the agreement between readers.^{9,10} Study involving tracking of ocular disease in population of diabetic patients treated by general practitioners in primary care units, identified 74% of normal subjects, a result similar to that observed in this study.¹¹ Likewise, in North American individuals, without diabetes mellitus, the prevalence of altered retinography (12.5%) was similar to that obtained in this study.¹² However, in the American study this prevalence was of retinopatia, while, in the present study, it is only the prevalence of positive findings.

Differences in the formation and experience between readers could explain the variation in the intraobserver kappa coefficient and overall agreement have been only good,^{7,8} whereas among experienced readers there was more agreement.¹² Moreover, the participation of a greater number of readers, including both the experienced and less experienced, has generated moderate interobserver kappa coefficient for the evaluation reports.^{7,8}

This study has some unique characteristics, which include to be the first held in Brazil, and involve analysis of four pictures per participant and selecting the most appropriate image. These procedures possibly increase the potential to detect abnormalities, since enough of the images to be altered to be included. Moreover, the study was conducted in a sample based on the selection of volunteers, unrepresentative, and consists predominantly of individuals with higher education. The inability to compare findings between the two eyes is not possible to check whether the differences would impact and what its magnitude.

This study presents some only characteristics, that include since to constitute the first one to be carried through in Brazil, as to involve analysis of four images per participant and election of the most appropriate image. These procedures had possibly increased the potential to detect abnormalities, since one modified image was enough to be included. On the other hand, the study was carried through in sample based on the election of volunteers, not representative, and consisting predominantly of individuals with higher education. The impossibility to compare the findings between the two eyes did not allow to verify if the differences would have impact and what its magnitude.

Finally, the results showed reliability between observers and the retinal findings may be used to evaluate associations with incidents clinical outcomes in this cohort. The results indicate that intraobserver reliability assessment is necessary and that readers of retinography should be experienced or trained more consistently and for longer.

REFERÊNCIAS

1. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, A. Sharrett AR, Davis MD, Cai J. Atherosclerosis Risk in Communities Study Group. Methods for Evaluation of Retinal Microvascular Abnormalities Associated with Hypertension/Sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999;106: 2269-2280.
2. Vleming EN, Castro M, López-Molina MI, Teus MA. Use of non-Mydriatic Retinography to Determine the Prevalence of Diabetic Retinopathy in Diabetic Patients. *ARCH SOC ESP OFTALMOL* 2009;84:231-236.
3. Chapter 4, Planning the Measurements. Stephen B. Hulley, Jeffrey N. Martin, and Steven R. Cummings. *Basic Ingredients*; 37-49.
4. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005;331:73.
5. Tarabishy AB, Campbell JP, Misra-Hebert A, Seballos RJ, Lang RS, Singh RP. Non-mydriatic single-field fundus photography for the screening of retinal diseases in an executive health clinic. *Surg Lasers Imaging*. 2011;42:102-106.
6. Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE, Neider MW, Reinke J. Detection of age-related macular degeneration using a nonmydriatic digital camera and a standard film fundus camera. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1642-1646.
7. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall, 1991.
8. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions, 3rd ed, 2004.
9. Varma R, Torres M, Peña F, Klein R, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111:1298-306.
10. Roy MS, Klein R, O'Colmain BJ, Klein BE, Moss SE, Kempen JH. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:546-551.
11. Andonegui J, Zurutuza A, de Arcelus MP, Serrano L, Eguzkiza A, Auzmendi M, Gaminde I, Aliseda D. Diabetic retinopathy screening with non-mydriatic retinography by general practitioners: 2-Year results. *Prim Care Diabetes* 2012 Jan 27. [Epub ahead of print].

12. Ojaimi E, Nguyen TT, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Klein BE, Wang JJ, Wong TY.
Retinopathy signs in people without diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis.
Ophthalmology 2011;118:656-662.

Figura 1. Fluxograma de leitura das retinografias

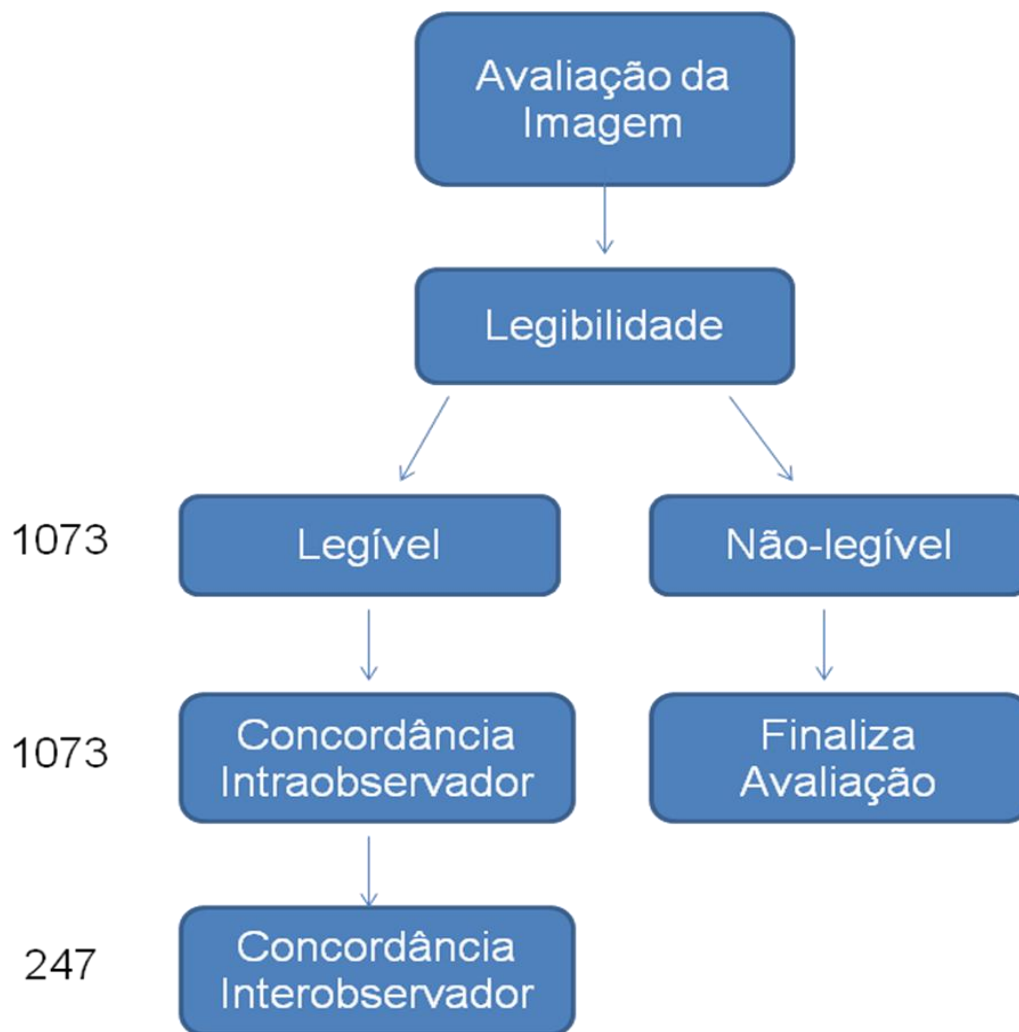


Figura 2. Alterações em retinografias para notificação do Estudo ELSA (n=10.761)

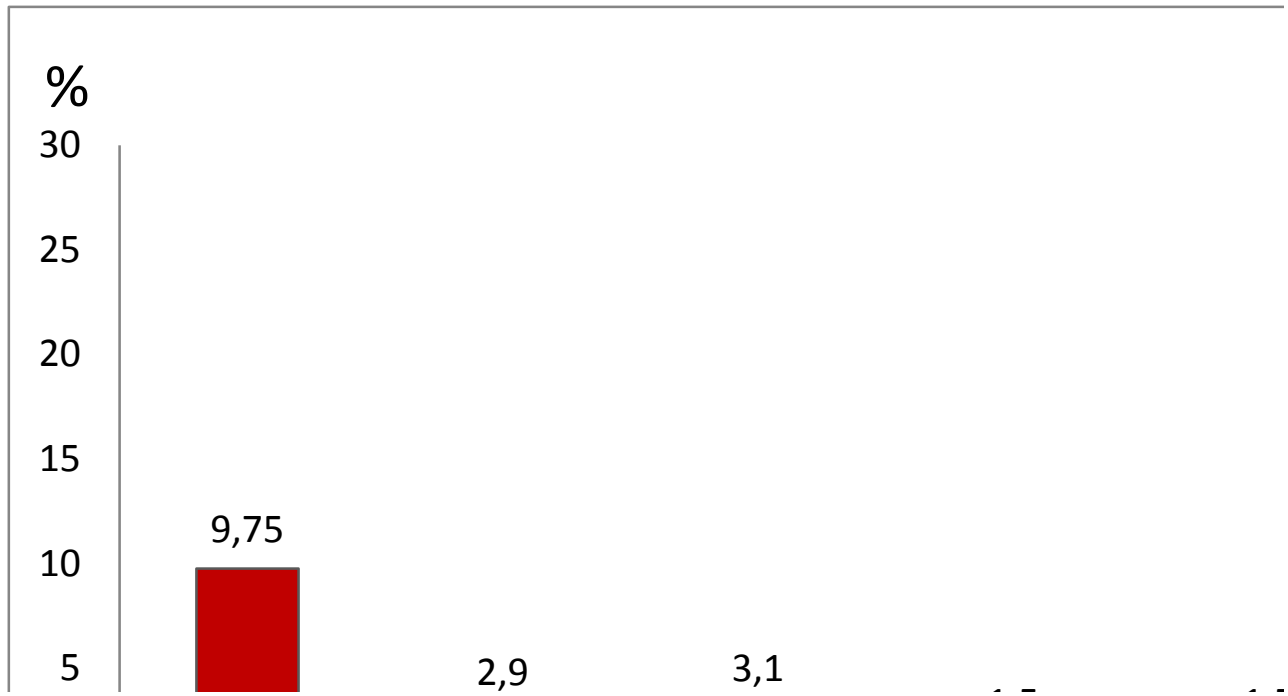


Tabela 1. Características da população em estudo

| | Média \pm DP ou N (%) |
|-------------------------|-------------------------|
| Idade (anos) | 52,8 \pm 9,2 |
| Sexo | |
| Masculino | 4965 (46,5) |
| Feminino | 5704 (53,5) |
| Escolaridade | |
| <2º grau | 1335 (12,5) |
| 2º grau completo | 2884 (27,0) |
| Universitário | 2450 (23,0) |
| Pós-graduação | 4000 (37,5) |
| Centros de Investigação | |
| Bahia | 514 (4,8) |
| Espírito Santo | 453 (4,2) |
| Minas Gerais | 2726 (25,6) |
| Rio de Janeiro | 1042 (9,8) |
| Rio Grande do Sul | 1975 (18,5) |
| São Paulo | 3947 (37) |
| Hipertensão* | 1751 (16,4) |
| Diabetes mellitus | |
| Ausente | 9632 (90,3) |
| Gestacional | 922 (8,6) |
| Presente | 103 (1,0) |

* Pressão arterial \geq 140/90 mmHg

Tabela 2. Alterações oftalmológicas e tratamentos referidos pelos participantes*

| | Total | N (%) | Unilateral | Bilateral |
|--------------------------------------------|-------|----------------------------|------------|-------------|
| Catarata | 10527 | | 298 (2,7) | 523 (4,9) |
| Tratada com cirurgia | 821 | 364 (3,3) | | |
| Olho seco | 10607 | | 462 (4,3) | 2690 (25,2) |
| Tratado com aplicação de colírio | 3152 | 1203 (11,3) | | |
| Glaucoma | 10599 | | 84 (0,8) | 245 (2,3) |
| Tratada com aplicação de colírio | 329 | 216 (2,0) | | |
| Cirurgia para glaucoma | 329 | 41 (0,4) | | |
| Tratada com laser na retina* | 10566 | | 11 (0,1) | 48 (0,4) |
| Descolamento de retina | 10609 | | 125 (1,2) | 39 (0,4) |
| Degeneração macular relacionada à idade | 10604 | | 27 (0,2) | 45 (0,4) |
| Tratada com laser ou injeções | 72 | 3 (0,68x10 ⁻²) | | |
| Ambliopia | 10600 | | 80 (0,8) | 1734 (16,3) |
| Visão sem correção | 10608 | | | |
| Excelente | | 648 (6,1) | | |
| Boa | | 3268 (30,6) | | |
| Mediana | | 3877 (36,3) | | |
| Ruim | | 2532 (23,7) | | |
| Muito ruim | | 268 (2,5) | | |
| Atendimento oftalmológico de urgência | 10606 | | 935 (8,8) | 307 (2,9) |
| Consulta oftalmologista nos últimos 3 anos | 10592 | 8493 (79,6) | | |

* RD: retinopatia diabética

Tabela 3. Avaliação de legibilidade e presença de achados para emissão de laudo em retinografias do Estudo ELSA

| | Olho direito (n= 10648) | Olho esquerdo (n=10648) |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|
| Legibilidade | 9701 (91,1) | 9726 (91,3) |
| Laudo da avaliação | | |
| Normal | 8402 (78,9) | 8394 (78,8) |
| Alterado | 1299 (12,2) | 1332 (12,5) |

Tabela 4. Confiabilidade intraobservador para legibilidade e resultado da avaliação pela retinografia [Coeficiente Kappa (IC 95%)]

| | Número de retinografias interpretadas | Retinografias para confiabilidade | Olho direito | Olho esquerdo |
|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------|------------------|
| Legibilidade* | | | | |
| Leitor 1 | 1542 | 154 | 0,65 (0,47-0,83) | 0,56 (0,34-0,77) |
| Leitor 2 | 1193 | 119 | 0,36 (0,12-0,61) | 0,37 (0,09-0,65) |
| Leitor 3 | 705 | 70 | 0,38 (0,13-0,64) | 0,43 (0,16-0,69) |
| Leitor 4 | 1694 | 169 | 0,76 (0,62-0,89) | 0,74 (0,59-0,90) |
| Leitor 5 | 1058 | 105 | 0,67 (0,49-0,86) | 0,78 (0,61-0,94) |
| Leitor 6 | 4556 | 455 | 0,80 (0,73-0,88) | 0,79 (0,71-0,87) |
| Kappa global | 10648 | 1073 | 0,73 (0,67-0,78) | 0,73 (0,67-0,79) |
| Valor <i>P</i> ** | | | 0,001 | 0,004 |
| Laudof da avaliação | | | | |
| Leitor 1 | 1542 | 154 | 0,66 (0,55-0,77) | 0,63 (0,50-0,76) |
| Leitor 2 | 1193 | 119 | 0,69 (0,55-0,83) | 0,65 (0,50-0,79) |
| Leitor 3 | 705 | 70 | 0,81 (0,69-0,93) | 0,69 (0,54-0,83) |
| Leitor 4 | 1694 | 169 | 0,69 (0,55-0,83) | 0,75 (0,62-0,88) |
| Leitor 5 | 1058 | 105 | 0,74 (0,63-0,85) | 0,84 (0,75-0,94) |
| Leitor 6 | 4556 | 455 | 0,83 (0,77-0,89) | 0,80 (0,74-0,86) |
| Kappa global | 10648 | 1073 | 0,77 (0,73-0,81) | 0,76 (0,72-0,80) |
| Valor <i>P</i> ** | | | 0,06 | 0,04 |

* Legibilidade categorizada com legível ou ilegível

** Valor *P* para homogeneidade de Kappas

^f Laudo categorizado como normal, alterado, ou inconclusivo

Tabela 5. Confiabilidade entre os leitores para legibilidade e laudos da avaliação de retinografias no Estudo ELSA [Coeficiente Kappa (IC 95%)]

| | Olho direito (n = 247) | Olho esquerdo (n = 247) |
|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Legibilidade* | 0,47 (0,38-0,55) | 0,40 (0,31-0,49) |
| Laudo ^f da avaliação | 0,60 (0,52-0,67) | 0,55 (0,47-0,63) |

* Legibilidade categorizada como legível ou ilegível

^f Laudo categorizado como normal, alterado, ou inconclusivo

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliação ocular realizada nos participantes do ELSA - Brasil, através da análise de exames de retinografia e questionário oftalmológico, é única no país, devido ao grande número de indivíduos arrolados na pesquisa. O número elevado de imagens geradas, mais de 40 mil, sendo analisada uma por participante, tornou necessária a leitura por seis leitores de retinografias.

Os valores dos coeficientes kappas globais, obtidos para análise interobservador, tanto de legibilidade como de achados anormais, foram moderados. Contudo, análise considerando apenas os leitores mais experientes mostrou concordância maior. Na análise intra, os leitores com maior experiência também tiveram kappas maiores. Isso sugere que mesmo após treinamento e supervisão, o conhecimento prévio de oftalmologia contribui para a qualidade e confiabilidade das leituras. Esse resultado indica a necessidade de reavaliar o papel de múltiplos leitores em grandes estudos epidemiológicos que envolvem retinografias.

ANEXOS

- a. Projeto de Pesquisa
- b. Protocolo de Leitura de Retinografia do ELSA

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

PROJETO DE PESQUISA

**REPRODUTIBILIDADE DE LEITURA DE RETINOGRÁFIAS DIGITAIS DO
ELSA BRASIL**

Mestrando: Thiago Verneti Ferreira

Orientadora: Profa. Sandra Costa Fuchs

INTRODUÇÃO

A retinografia, exame fotográfico do fundo de olho, é um dos métodos para avaliação da retina e detecção de anormalidades, permitindo diagnosticar e classificar adequadamente patologias como, por exemplo, a retinopatia diabética. Anormalidades de retina em pacientes diabéticos, diagnosticadas através de retinografia, são observadas em 4 a 7% dos indivíduos avaliados em estudos populacionais ⁽¹⁾, e em até 21% dos pacientes diabéticos ⁽²⁾, conforme a duração e o controle da doença.

A identificação de anormalidades na retina é dependente do instrumento, da interpretação por profissionais treinados e da padronização de procedimentos. A utilização de retinógrafos para captar, processar e disponibilizar imagens para análise possibilita a redução do potencial para vieses de aferição dependentes do instrumento. Contudo, há anormalidades específicas de retina que determinam diagnósticos como, por exemplo, retinopatia diabética e outras alterações vasculares da retina. Estudos epidemiológicos implementados em grandes populações, como o do projeto ELSA Brasil, são realizados utilizando métodos automatizados que permitem tornar comparáveis exames executados por diversos técnicos, utilizando elevado número de imagens e durante muito tempo.

A utilização de protocolos padronizados, para operacionalizar a leitura e uniformizar a identificação de anormalidades compatíveis com doenças do fundo do olho, deve promover maior concordância entre técnicos treinados. Dessa forma, a reprodutibilidade na detecção de anormalidades é obtida pelo treinamento adequado dos profissionais que fazem a captação da imagem e dos leitores que interpretam estas imagens, reduzindo a variabilidade intra e inter avaliador ⁽³⁾.

Assim, o aumento da precisão nas interpretações das retinografias pode ser alcançado através de medidas repetidas feitas pelo mesmo observador e através da interpretação das retinografias por

mais do que um observador treinado ⁽³⁾. Dessa forma, diminui-se a chance de viés do observador e obtém-se maior validade interna do estudo em relação à detecção de anormalidades da retina.

No Estudo ELSA está prevista a avaliação da qualidade das imagens obtidas em retinografias e sua reprodutibilidade. Estima-se que até 20% das imagens apresentem limitações técnicas (desfocadas, mal iluminadas, opacas, etc.) que impeçam identificação adequada de estruturas anatômicas da retina e dos vasos ⁽¹⁾. Além disso, o Centro de Retinografia do Estudo ELSA estará abrigando diversos profissionais, com diferentes níveis de treinamento e experiência, para atuarem na leitura e interpretação das retinografias. Na fase inicial haverá notificação de casos que demandem atendimento médico imediato ou breve para fins diagnósticos e de tratamento. Como parte do processo, será necessário avaliar a reprodutibilidade intra e inter observador na detecção de anormalidades, além de confirmar a legibilidade das imagens.

O objetivo desse projeto é determinar a precisão da detecção de anormalidades na retinografia, através da quantificação da variabilidade inter e intra observador, após a padronização de procedimentos e de leitores.

OBJETIVO GERAL

Determinar a reprodutibilidade das avaliações de retinografias realizadas no rastreamento dos participantes do Estudo ELSA.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Considerando que as imagens foram avaliadas por profissionais com diferentes níveis de experiência, serão avaliadas:

a) Concordância intra e inter observador na classificação da qualidade da imagem em relação à legibilidade dos campos.

b) Concordância inter observadores no rastreamento de anormalidades na retinografia, que demandam notificação imediata: alterações vasculares características de retinopatia diabética proliferativa, edema macular clinicamente significativo, degeneração macular relacionada à idade, êmbolos de colesterol (placas de Hollenhorst), oclusão de veia central da retina, nevus suspeito, descolamento de retina e outras, considerando presença ou ausência.

c) Concordância inter observadores no rastreamento de anormalidades na retinografia, que demandam notificação breve: escavação de nervo óptico maior que 0.7, alterações vasculares características de retinopatia diabética não-proliferativa e hipertensiva, edema macular não - clinicamente significativo, oclusão de ramo de veia central da retina, buraco macular, membrana epiretiniana e outras, considerando presença ou ausência.

d) Concordância intra observadores no rastreamento de anormalidades na retinografia que demandam notificação imediata ou breve.

e) Avaliar a prevalência de achados positivos de acordo com sexo, idade, escolaridade, ocupação, diagnóstico prévio de diabetes mellitus e hipertensão arterial e estado do Centro ELSA.

MATERIAL E MÉTODOS

1. População em estudo

O protocolo será executado em retinografias realizadas em participantes do Estudo ELSA Brasil, em uma coorte constituída por funcionários voluntários de seis universidades e hospitais públicos do Brasil. Resumidamente, no Estudo ELSA serão avaliadas duas retinografias de ambos os

olhos de cerca de 9.000 (nove mil) participantes, totalizando cerca de 36.000 imagens. Nesse estudo de coorte os participantes serão acompanhados ao longo do tempo com seguimentos pré-definidos, nos quais serão feitas avaliações de retina.

No projeto de pesquisa em epígrafe, será avaliada uma amostra aleatória de retinografias de participantes que completaram a fase de arrolamento. Planejou-se amostragem aleatória estratificada por leitor, proporcional ao número de leituras realizadas, com releitura de 10% das retinografias. A análise inicial envolverá a qualidade para legibilidade das imagens e será verificada a concordância intra e interobservador. Na seqüência, será determinada a concordância intra observador, em relação à interpretação prévia, sobre o conjunto de anormalidades, com releitura de 10% das retinografias. Em sub amostra de 270 participantes, será analisada a concordância inter observador.

2. Retinografia

A retinografia digital de 45° será obtida através de retinógrafo digital não-midriático Canon CR-1 e o programa de imagens Retinal Image Control Software (Canon, USA). O emprego de retinografias sem midríase foi validado. (Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE, Neider MW, Reinke J. Detection of age-related macular degeneration using a nonmydriatic digital camera and a standard film fundus camera. Arch Ophthalmol. 2004 Nov;122(11):1642-6.) As retinografias são obtidas, em cada um dos centros de investigação, por aferidores previamente certificados, no mesmo turno durante o qual são coletados os diversos dados sistêmicos.

Os participantes são mantidos em uma sala escurecida, onde o retinógrafo está instalado, para provocar dilatação natural das pupilas, sem uso de colírios midriáticos. Após no mínimo 4 minutos, duas retinografias (uma centrada no disco óptico e uma centrada na mácula) são obtidas de cada olho. As imagens são transmitidas e arquivadas em padrão DICOM, sem compressão, atingindo um tamanho de 29MB.

3. Variáveis em estudo

A avaliação das retinografias inclui um protocolo de verificação de qualidade da imagem e a legibilidade dos campos disco e mácula. Esse protocolo foi desenvolvido e testado nos estudos *ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)* e *MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)* (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00041444?term=mesa+and+retina&rank=1>) e adaptado para utilização no Estudo ELSA. Resumidamente, o protocolo busca determinar a presença de obstáculos ou artefatos que dificultem a interpretação de achados nos campos disco e mácula. Detalhes podem ser avaliados no protocolo em anexo.

A etapa de leitura e interpretação dos achados das retinografias inclui detecção de anormalidades que demandam notificação imediate como: alterações vasculares compatíveis com retinopatia diabética proliferativa, edema macular clinicamente significativo, degeneração macular relacionada à idade, êmbolos de colesterol (placas de Hollenhorst), oclusão de veia central da retina, nevus suspeito, descolamento de retina e outras. A condição de notificação imediata baseia-se na necessidade de confirmação diagnóstica em até 30 dias. Embora algumas dessas anormalidades não possuam tratamento, requerem acompanhamento médico.

Anormalidades que demandam notificação breve incluem: escavação de nervo óptico maior que 0.7, alterações vasculares compatíveis com retinopatia diabética não-proliferativa, edema macular não clinicamente significativo, oclusão de ramo da veia central da retina, buraco macular, membrana epiretiniana e outras. Essas alterações demandam confirmação diagnóstica em um período de até três meses.

Os achados foram definidos a priori e seu detalhamento pode ser lido no protocolo em anexo. A detecção de anormalidades e sua classificação quanto a notificação breve ou imediata foi desenvolvida no estudo MESA e adaptada para o estudo ELSA.

A seguir, alguns exemplos de condições que determinam a necessidade de notificação.

| <u>Causas de Notificação</u> | Tipo |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|
| Relação Escavação / Disco (E/D) (> 0.7, ou 0.7 + entalhe) | <i>Breve</i> |
| Retinopatia Diabética Proliferativa (nível 65+) | <i>Imediato</i> |
| Retinopatia Diabética Pré-proliferativa (nível 51) | <i>Breve</i> |
| Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS) | <i>Imediato</i> |
| Edema, não-EMCS | <i>Breve</i> |
| Oclusão de Ramo (ORV) ou de Veia Central da Retina (OVCR) | <i>Breve</i> |
| DMRI Tratável (sinais de neovascularização) | <i>Imediato</i> |
| Êmbolos de colesterol (Placas de Hollenhorst) | <i>Imediato</i> |
| Nevus Suspeito | <i>Imediato</i> |
| Buraco Macular | <i>Breve</i> |
| Membrana Epiretiniana com tração no círculo central | <i>Breve</i> |
| Outra | <i>Breve</i> |

4. Identificação de Anormalidades

As retinografias serão examinadas através do programa de imagens ImageJ (*Image Processing and Analysis in Java, open source, public domain, by Research Services Branch, National Health Institute, USA*), seguindo protocolo padronizado de leitura. Os procedimentos técnicos para preenchimento e codificação dos formulários de leitura estão detalhados no Manual de Leitura de Retinografia ELSA, em anexo.

O programa de leitura será instalado em PCs idênticos, com capacidade para monitores duplos (LCD): um de 22 polegadas para o exame das imagens e outro de 17 polegadas para a entrada on-line de dados (baseada no formulário de leitura detalhada).

A equipe técnica será constituída por oftalmologistas com título de especialista, residentes em Oftalmologia e acadêmicos de Medicina certificados para fazer leituras independentes, estando cegados para condições clínicas dos pacientes.

5. Treinamento da equipe

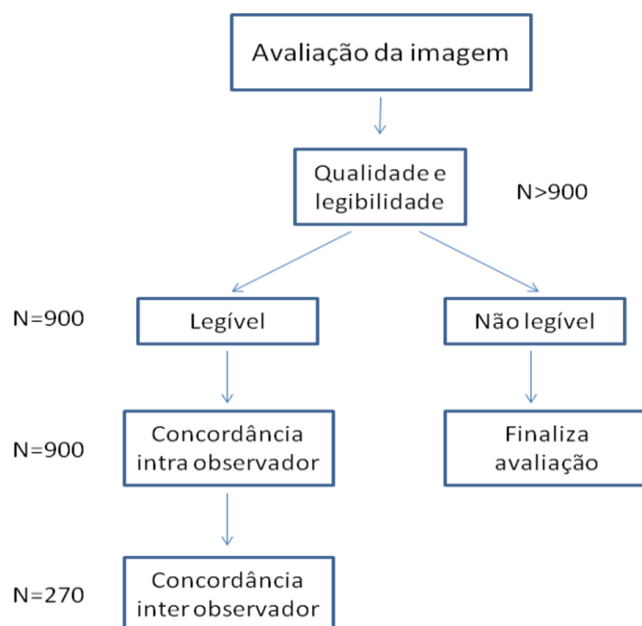
A equipe de leitores de retinografias realizou treinamento para realizar a avaliação das imagens conforme protocolo em anexo. Em primeiro lugar houve treinamento para avaliação da qualidade da imagem e identificação de fatores que possam prejudicar a visualização de parte de algum campo de leitura. Após, a equipe foi treinada a detectar anormalidades presentes e classificá-las como alterações de notificação breve ou imediata. O treinamento ocorreu através da leitura de várias imagens com diferentes problemas de qualidade e com diversos achados para notificação, sob a supervisão de médico oftalmologista com grande experiência em análise de retinografias, Marcelo Maestri.

A leitura das retinografias pela equipe previamente treinada ocorreu em uma sala no prédio de pesquisa anexo ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Em um primeiro momento, cada centro enviava as retinografias de seus participantes gravadas em um CD. A equipe de leitura realizava a análise das imagens, leitura do questionário com dados sobre a saúde ocular do participante e preenchia um banco de dados do Epi-Info com informações sobre a qualidade da imagem e presença de achados de notificação breve ou imediata. Em uma segunda etapa, as imagens de retinografias foram obtidas pelo sistema DICOM na web.

6. Cálculo de tamanho de amostra e análise estatística

A estimativa de que até 20% dos participantes possam apresentar anormalidades de retina baseia-se na experiência pessoal. Na etapa de qualidade e legibilidade serão analisadas 1800 imagens, obtidas em 900 participantes. As que forem determinadas como ilegíveis por todos os avaliadores serão excluídas das análises de concordância intra e inter observador para anormalidades. A Figura 1 apresenta o fluxograma das avaliações.

Figura 1. Fluxograma de leitura das retinografias



Há necessidade de avaliar concordância de anormalidades intra observador, levando-se em conta que achados individuais sejam representados na amostra. Considerando-se a viabilidade do estudo, a disponibilização dos resultados e a correção de desvios de protocolo, planejou-se avaliar 900 participantes, sendo duas retinografias por indivíduo, que priorizarão a mácula e o disco, totalizando 1800 imagens.

Concordância inter observador será realizada em amostra de 270 participantes do estudo ELSA. Esse tamanho de amostra para releitura das retinografias, baseia-se no tamanho de amostra usada no estudo ARIC ⁽¹⁾.

Concordância intra observador será realizada em 900 participantes, correspondendo a 10% do total de retinografias lidas. A tabela a seguir exemplifica o número de leituras adicionais que serão feitas para controle de qualidade.

Tabela 1. Determinação do número de retinografias lidas para cada análise

| Leitor | No. exames ELSA | De no intra observador | Concordância intra | Contribuição para o pool de leituras inter observador | Concordância inter observador | Total a ser avaliado (com sobreposição) |
|---------|-----------------|------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
| Thiago | 3500 | 350 | | 105 | 165 | 515 |
| Marcelo | 1750 | 175 | | 53 | 218 | 393 |
| Pedro | 850 | 85 | | 26 | 245 | 330 |
| Bruna | 850 | 85 | | 26 | 245 | 330 |
| Karina | 850 | 85 | | 26 | 245 | 330 |
| Cris | 650 | 65 | | 20 | 251 | 316 |
| Marcele | 550 | 55 | | 17 | 254 | 309 |
| Total | 9000 | 900 | | 270 | 270 | 2520 |

Análises de concordância intra e inter observador serão realizadas através de correlação intra-classe, com cálculo do alpha de Cronbach e coeficiente Kappa. Os pontos de corte para definir a concordância baseiam-se em FLEISS e Altman^(4,5).

Tabela 2. Pontos de corte para Coeficiente Kappa

| Valor do <i>Kappa</i> | Força da concordância |
|-----------------------|-----------------------|
| < 0.20 | Poor |
| 0.21 - 0.40 | Fair |
| 0.41 - 0.60 | Moderate |
| 0.61 - 0.80 | Good |
| 0.81 - 1.00 | Very good |

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto ELSA foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do GPPG, sob número 06194. Esse projeto, agregado ao Estudo ELSA, utilizará dados já coletados e, portanto, será solicitada autorização ao Comitê de Publicação do Estudo ELSA.

CRONOGRAMA

| | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Coleta de dados: | outubro/2009 a julho/2011 |
| Análise dos dados: | julho/2011 a outubro/2011 |
| Elaboração dissertação (artigo): | outubro/2011 a janeiro/2012 |
| Defesa / conclusão: | março / 2012 |

RECURSOS

Serão utilizados os recursos materiais instalados no Centro de Leitura de Retinografias ELSA, onde se encontram os computadores e o retinógrafo.

Referências

- Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, A. Sharrett AR, Davis MD, Cai J. Atherosclerosis Risk in Communities Study Group. Methods for Evaluation of Retinal Microvascular Abnormalities Associated with Hypertension/Sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999;106: 2269-2280.
- Vleming EN, Castro M, López-Molina MI, Teus MA. Use of non-Mydriatic Retinography to Determine the Prevalence of Diabetic Retinopathy in Diabetic Patients. *ARCH SOC ESP OFTALMOL* 2009;84:231-236.

8. Chapter 4, Planning the Measurements. Stephen B. Hulley, Jeffrey N. Martin, and Steven R. Cummings. *Basic Ingredients*; 37-49.
9. Altman DG (1991) Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall.
10. Fleiss JL, Levin B, Paik MC (2003) Statistical methods for rates and proportions, 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons.

ANEXO 1.

PROTOCOLO DE LEITURA DE RETINOGRÁFIAS DIGITAIS - ELSA

1 INTRODUÇÃO

1.1 Objetivos

O objetivo de ler e graduar retinografias digitais obtidas em participantes do estudo ELSA é detectar e quantificar anormalidades hipertensivas e diabéticas da vascularização da retina, além de outras anormalidades como degeneração macular associada à idade e oclusões vasculares. Os dados obtidos dessas leituras serão analisados em conjunto com outros dados do ELSA. As retinografias serão avaliadas em modo semi-quantitativo, por um leitor orientado por uma planilha digital customizada, o programa de imagens para retinografia ImageJ (um banco de dados de processamento, manipulação e arquivo de imagens), e um monitor de computador. Entre as características avaliadas estão o estreitamento arteriolar focal, anormalidades de cruzamentos arteriolo-venulares (AV), lesões de retinopatia hipertensiva e diabética e sua classificação, degeneração macular relacionada à idade (DMRI) e outras anormalidades vasculares ou da própria retina. Estreitamento difuso arteriolar da retina será avaliado separadamente através de um ou dois sistemas semi-automáticos de medida da largura dos vasos, descritos nos manuais do IVAN e do Microdensitométrico do HCPA.

1.2 Justificativa

O principal objetivo de avaliar anormalidades da vascularização da retina associadas a hipertensão arterial ou aterosclerose é explorar suas relações com outros fatores de risco ou eventos cardiovasculares. É possível que alterações nos vasos da retina deem informações adicionais sobre o estado de pequenos vasos sanguíneos, como duração e gravidade da exposição à hipertensão arterial, grau de dano estrutural, além daquelas obtidas através das medidas usuais de pressão arterial, particularmente em indivíduos sob uso de anti-hipertensivos. Como a retina pode ser examinada de maneira não-invasiva, a retinografia pode ser um modo prático de identificar fatores de risco para doenças cardiovasculares, disfunção cognitiva, doença renal e outras condições sistêmicas ou oculares associadas a doença microvascular.

1.3 Base Teórica

Anormalidades da retina tem sido associada a hipertensão arterial, aterosclerose e diabetes por muitas décadas. Recentemente, Freeman and Sperduto¹ revisaram a classificação de sinais oculares e avaliaram seus papéis para futuras pesquisas. Remarcaram que estreitamento arteriolar focal e alterações de cruzamentos AV estão entre os sinais referenciais para definição e classificação de retinopatia hipertensiva desde a proposta de Keith, Wagener, and Barker^{2,3,4}. Mais tarde, Sheie⁵, Leishman⁶, e Evelyn⁷ também sugeriram classificações de retinopatia hipertensiva que incluíram várias anormalidades em comum. Como Freeman and Sperduto¹ observaram, estreitamentos focais e cruzamentos AV anormais tem sido associados a hipertensão

e outros eventos clínicos em vários estudos. Outras modificações, particularmente aquelas que caracterizam a retinopatia hipertensiva como "maligna" ou "fulminante", mesmo importantes, tem sido observadas com menor frequência devido a um melhor controle da pressão arterial na população de hipertensos.

2 EQUIPAMENTO E MATERIAIS

2.1 Adquirindo imagens digitais

Duas retinografias digitais de 45° (campo mácula e campo disco) de cada olho serão registradas em participantes do estudo ELSA, através do retinógrafo não-midriático Canon CR-1, equipado com uma câmera fotográfica digital D40 (10 megapixels). O campo disco é centrado no disco óptico e o campo mácula é centrado na fóvea, proporcionando documentação fotográfica do disco óptico, da mácula e de áreas substanciais das arcadas vasculares temporais.

2.2 Revisão das retinografias digitais

O leitor avaliará cada retinografia digital através de um monitor de alta resolução, empregando o programa de imagens ImageJ, e seguindo as diretrizes do protocolo de leitura e dos modelos e exemplos de imagens para detectar anormalidades da retina. A leitura será registrada diretamente em uma base de dados informatizada. Os seguintes equipamentos serão usados no processo de leitura:

- (b) Um PC com processador mínimo de 900 Mghz, Windows 2000 ou XP com 256 MB de RAM, placa de vídeo “dual monitoro”, e monitores duplos.
- (b) O monitor primário de LCD 22”, ajustado com resolução de 1600 X 1200, com 32 bits de cor, calibrado através do programa Verilum;
- (c) O monitor secundário, no mínimo um LCD de 17”, ajustado em resolução de 1024 X 768 (configuração desse monitor não é tão crítica quanto o monitor que exibirá as imagens);
- (d) O programa de processamento de imagens ImageJ (open source, NHI, USA)
- (e) Banco de dados ELSA, um programa especialmente elaborado para acesso em rede on-line, com uma série de telas ou janelas de coletas de dados.

3 USANDO O PROGRAMA DE PROCESSAMENTO DE IMAGENS

3.1 Logging In

Para acessar o ImageJ, o leitor clicará duas vezes sobre o ícone do programa na área de trabalho do computador. Após, digitará o seu nome de usuário e senha nos campos indicados. Clicar em **OK**.

3.2 Selecionar imagens de um participante (patient visit)

A primeira tela exibida será **Identify a Patient**. O leitor deverá digitar **ID** do estudo e clicar em **Next**. No menu **Patient Found in Database**, o banco de dados do programa exibirá a lista dos participantes desse estudo (**Patients Visit**) e as respectivas datas das retinografias. No ELSA, essa lista deverá exibir apenas uma visita por participante. Aplicar um duplo clique sobre o nome desejado. Aparecerá um outro menu chamado **Select Visit/Study**. Novo duplo clique sobre a visita a ser avaliada. Surgirá um conjunto de retinografias ou “tira de contato” (**contact strip**) com 4 ou mais imagens. Essa **contact strip** deve conter os campos disco e mácula de ambos os olhos. Excepcionalmente, imagens adicionais poderão estar presentes.

Para selecionar uma retinografia a partir da **contact strip**, clicar com o botão direito sobre a imagem, tornando-a maior “**full size**” (outra maneira é clicar com botão esquerdo, que produzirá uma moldura roxa em torno da imagem, e clicar em **view image** no menu da barra lateral).

3.3 Ferramentas de manipulação de imagens

O programa ImageJ propicia muitas maneiras de trabalhar a imagem. Mudanças de magnificação e contraste, multiplicação da imagem separada nos 3 canais de cores verde, vermelho e azul estão entre os recursos mais utilizados. Uma descrição mais detalhada sobre todos os recursos desse programa é encontrada em seu manual.

A rotina de manipulação que será realizada em todas as retinografias do estudo ELSA, antes das medidas, está listada na ordem abaixo. Depois de cada rotina, a imagem deve retornar ao seu padrão original antes de iniciar a próxima manipulação. A qualquer momento que o leitor perceber uma alteração suspeita, ele deve executar os procedimentos de **zoom in/out**, **darken/lighten** na área comprometida.

Zoom In (ou Zoom Out): magnifica a retinografia inteira. Magnificação de 2x é o recomendado para a maioria dos casos (disponível no menu **View Image**). Para magnificar uma área específica da retina (para um exame mais detalhado de vasos da retina, ou lesões suspeitas ou mudanças de coloração da retina) o leitor deve apertar continuamente o botão esquerdo do mouse enquanto passeia pela imagem: uma lupa de maior aumento é destacada enquanto mantém o botão apertado. Isso pode ser aplicado mesmo quando o zoom está no máximo. O zoom também pode ser ativado através do botão de deslizamento (scrolling wheel) do mouse.

Lighten (ou darken): Essa opção é disponível somente no menu de contraste e útil quando uma retinografia está muito clara ou escura. Um ou dois cliques, em ambos sentidos, são suficientes para melhorar a visualização de imagens com problemas de iluminação.

Passos da manipulação para todas as imagens:

1. **Zoom in** (*lighten/darken/stretch* quando necessário)
2. **Red-Free** (ou 3 RGB) (*stretch lighten/darken* quando necessário)

Passos opcionais se os itens acima demandarem mais manipulações

3. **Equalize Histogram** (equalizar histograma)
4. **Invert image** (inverter imagem)
5. **Median ≥ 128**

Menu View Image

1. Opção **Red-free** ou **RGB color**: toda a imagem será exibida no canal verde. O leitor selecionará **Zoom In /Out**, magnificará uma dada área com o botão esquerdo do mouse, e escaneará toda a retinografia. Após a magnificação, o leitor deve acionar o submenu **Contrast**, seguido de **Lighten** (ou **darken**), e/ou **Stretch** para outra visualização. Sugere-se que a imagem seja manipulada no máximo duas vezes. Para retornar a imagem a sua exibição anterior, clique **Undo** (desfaz a última manipulação). Em vez de selecionar a opção **Red-free**, o leitor pode examinar todos os canais de cor selecionando **RGB**. Isso exibirá uma montagem da imagem colorida e cada um dos seus componentes de cor. As imagens em cores distintas podem ser salvas separadamente na **Contact strip** para manipulações adicionais ou novas medidas, ou a montagem inteira pode ser salva em uma única imagem na **Contact Strip**. Esse modo de salvar é apenas temporário, sendo resgatável somente enquanto o leitor mantém aberto o arquivo desse paciente. Essa montagem dos 3 canais de cores é útil para exame de áreas com supereposição no canal vermelho, entre outras coisas.

Menu Contrast

Esse menu oferece outras opções para otimizar o contraste da retinografia. Todas as manipulações são temporárias e não serão incorporadas na retinografia do estudo. Se o leitor desejar restaurar a imagem à sua condição inicial, deve clicar em **Undo**. Se o leitor desejar manipulações ou medidas adicionais não disponíveis no menu **Contrast**, clicará em **Quit and Store**. Isso retornará a imagem manipulada para a tira de contato (**contact strip**). Quando o leitor finaliza os procedimentos nesse participante, as imagens da tira de contato retornarão a sua condição original.

2. *Equalize histogram*: Essa função analisa a distribuição de níveis e os redistribui o mais simétrico possível dentro de uma faixa de 0 a 255 em todos os 3 canais de cores. Os valores de pixels são modificados de modo que um número equivalente de pixels tenha cada um dos níveis possíveis. Assim, detalhes em áreas muito claras, onde há muitos pixels em nível similar de brilho, são observadas mais facilmente. Mesmo que essa função troque dramaticamente a cor da imagem quando combinada com **Lighten/Darken**, é muito útil para detectar pequenas anormalidades de coloração da retina, drusas ou microaneurismas.
3. *Invert image*: Essa função altera cada um dos pixels de modo que seu nível de cinza (grey-level) inicialmente G, torna-se 255-G. Isso inverte a escala de cinza ou, no caso de imagem colorida, inverte cada um dos canais de cores. A operação ocorre sobre a janela

selecionada no menu de processamento. Se a faixa de opções está no menu e os limites mostrados nessa faixa não são 0 e 255, o contraste é invertido linearmente dentro da faixa mais estreita. Pixels com níveis de cinza menores do que o limite inferior dessa faixa são todos ajustados para 255. Pixels com o nível de cinza maior que o máximo da faixa são ajustados para zero.

4. *Median* ->128: Essa opção determina o nível médio de cinza. Calibra os níveis de cinza de modo que pixels no valor médio obtém um valor de 128 (meio caminho entre 0 e 255).

Menu da *Contact Strip*

Grades e Ferramentas de Leitura

Após finalizar a rotina de manipulação nas retinografias de cada olho, o leitor está pronto para realizar mensurações empregando as grades **Macular Grid**, **Neovascular** ou **Optic Nerve Grid** e **Measure Lesions** disponíveis no menu **View Image** sob **Grading Tools**. *Qualquer medida só pode ser realizada na imagem colorida original ou na imagem **red free**. **Stretching**, **Lightening/Darkening** e **Zoom In/Out** são as únicas manipulações aceitáveis durante a sessão de medidas. Mensurações não são executadas em outros tipos de manipulação de imagem.*

Antes de qualquer medida, o leitor deve confirmar se a calibração do diâmetro de disco óptico está correta. Para isso, o leitor seleciona a opção **Grading Tools**, e confirma que **Measure disc diameter** seja 346.7 (o número padrão de pixels para o diâmetro de disco óptico) para a câmera Canon D60. Para a câmera Canon D30 o diâmetro de disco padrão será 243.8 pixels. Se outro número for mostrado, o leitor deve selecionar **Enter disc diameter pixels**, registrar o valor correto e clicar **OK**.

Duas grades são disponíveis para áreas de medida. Essas grades foram desenvolvidas para imagens de 45° obtidas com retinógrafos Canon, e basearam-se no diâmetro de um disco óptico médio calculado a partir de retinografias obtidas de um mesmo olho de uma série de pacientes em equipamento Zeiss de 30°, comparado-os com as retinografias dos mesmos indivíduos obtidas em equipamento Canon de 45°, com redução apropriada considerando-se o diâmetro padrão de disco para fotografias Zeiss de 30°.

Neovascular ou Optic Nerve Grid: A primeira grade é a **optic nerve grid**. Essa grade será usada para graduação de neovasos no disco óptico e para definir os 4 quadrantes para avaliação de estreitamento arteriolar focal e cruzamentos. A grade consiste em 3 círculos concêntricos, centrados no disco óptico e quatro meridianos localizados às 12:00, 3:00, 6:00 e 9:00 horas. O círculo mais interno se sobrepõe às margens do disco óptico assumindo um tamanho médio de disco (diâmetro = 1 DD ou 1 diâmetro de disco; raio = 1/2 DD); o segundo círculo demarca a zona que vai da margem do disco até 1/2 DD de distância, denominada de Zona A; e o círculo mais externo demarca a zona que vai de 1/2 DD a 1 DD de distância da margem do disco, denominada de Zona B. Os quatro meridianos vão desde a borda interna da Zona A até a borda externa da Zona B e

demarcam os 4 quadrantes nomeados de acordo com relação ao pólo posterior da retina. Iniciando pelo quadrante superior esquerdo e no sentido do relógio, os quadrantes do olho direito são superior temporal, superior nasal, inferior nasal e inferior temporal; no olho esquerdo são superior nasal, superior temporal, inferior temporal e inferior nasal.

Macular Grid: A segunda grade empregada é a grade macular - **macular grid**. Essa grade será colocada sobre o centro da mácula para definir a região de avaliação da Degeneração Macular Associada à Idade (DMRI) e para avaliação do Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS). Consiste em 3 círculos concêntricos com diâmetros de 1000 micras (.6666 DD), 2 DD e 4 DD. Tem 4 linhas radiais a partir do círculo central nas posições de 1:30, 4:30, 7:30 e 10:30 horas. O leitor clicará no botão esquerdo do mouse enquanto posiciona a grade no centro da fóvea, então solta o botão para a grade se fixar sobre a imagem. Uma vez centrada, as coordenadas X e Y do ponto central, ou da fóvea, deverão ser gravadas para futuras colocações da grade. Uma vez colocada sobre a retinografia, a grade pode ser inclinada ou ajustada usando **Meridian angle 0 degrees**.

Meridian angle 0 degrees. Essa opção ajusta a inclinação da grade macular. Clique esquerdo seleciona a posição onde a linha horizontal cruzará o disco óptico (olho direito próximo às 7:30 horas e olho esquerdo às 4:30 horas na margem do disco óptico). Essa coordenada X e Y do primeiro ponto também será gravada para futuros posicionamentos. Para o segundo ponto, ajustar nas coordenadas X e Y salvas no centro da grade macular anterior. A grade deverá rotar para a posição correta.

Measure lesions. Essa ferramenta de medida é usada primariamente para medir áreas e tamanho de drusas. O leitor pode medir lesões usando os círculos de tamanho que variam de Co (cerca de 63 micras de diâmetro) a 1 DA/DD (1 círculo de 1500 micras de diâmetro). Clique direito no mouse aumenta o tamanho, clique esquerdo reduz o tamanho do círculo. O botão central de deslizamento do mouse aciona o Zomm In/Out durante as medidas.

4 REGRAS E PROCEDIMENTOS DE LEITURA

Todos os conjuntos de imagens dos participantes são arquivados em listas sequenciais de leituras, sendo 5 participantes por lista a medida em que os arquivos são recebidos no Centro de Leitura. Ao iniciar uma sessão de leitura, o leitor seleciona uma lista de leitura a partir das listas de acompanhamento dos coordenadores de leitura do ELSA. Após a conclusão da sessão, o leitor registra suas iniciais e a data na página de acompanhamento e envia a lista para a cesta designada para as listas completas.

Leitores de retinografias do Centro de Leitura usam as seguintes convenções na avaliação da presença de anormalidades e sua gravidade:

- a) *Nenhuma* é usada para indicar que a lesão é ausente. Se existe algum indício de presença da lesão, mas o leitor está menos de 50% certo sobre a possível presença da lesão, então a classificação final para essa lesão será nenhuma ou ausente.
- b) *Questionável* é usada para indicar a possível presença de uma lesão, se o leitor estiver mais de 50% e menos de 90% certo de que a lesão esteja presente. Colocado de outra forma, se o leitor acha que a lesão está presente, mas está duvidoso de que todos os outros leitores concordariam, a lesão é considerada questionável. Outra condição é quando uma anormalidade está presente, mas o leitor não a identifica com certeza. Então o leitor assinalará questionável para a lesão considerada como a mais provável e responderá nenhuma ou ausente para a lesão considerada como menos provável.
- c) *Definida* ou *Presente* indica a presença certa e definida de uma lesão se o leitor está 90% ou mais certo de que a lesão esteja presente.
- d) Em questões com vários códigos para a presença definitiva de uma lesão, pode haver várias etapas para indicar sua gravidade crescente. Os termos gerais de classificação crescente de gravidade serão leve, moderada e grave. Em certos casos poderão ser utilizados números, comprimento ou área comprometida em relação a retinografias padrão para definir a gravidade de lesões.
- e) *Ilegível* é empregado para indicar que uma lesão não pode ser avaliada e classificada devido à má qualidade fotográfica ou condições que provoquem confusão. Em geral, se nenhuma sinal de determinada lesão é visualizada e mais de 50% da área de mensuração (subcampo, quadrante, etc) está obscurecida, o leitor selecionará ilegível em vez de nenhuma. Ilegível também é utilizado quando a área de avaliação está presente na retinografia, mas limitada de maneira que impede a identificação de características típicas da lesão. Para estreitamentos focais nos quadrantes, no mínimo 1 1/2 DD do comprimento total das arteríolas deve estar visível naquele quadrante. Se nenhuma anormalidade é detectada e menos de 1 1/2 DD do comprimento das arteríolas aparece naquele quadrante, o leitor seleciona ilegível como a resposta adequada. Ao avaliar cruzamentos AV anormais, se nenhuma arteríola cruzar sobre uma vênula (só vênulas cruzam sobre arteríolas), então Nenhuma será a resposta correta.
- Se uma lesão específica pode ser bem identificada em alguma área do campo, deve ser classificada como tal mesmo que o restante do campo esteja ilegível.
- f) Lesões ocupando mais de um quadrante são assinaladas como presentes em cada um dos quadrantes e o número, comprimento ou área envolvida são estimados separadamente em cada quadrante.

5 O FORMULÁRIO DE LEITURA

O formulário de coleta de dados é disponível em tela on-line. Em ambas, a coleta inicia com informações de identificação para após seguir com a coleta dos dados da leitura da retinografia.

As informações de identificação (ID do participante, data da retinografia e acróstico) serão registradas primeiro. Na opção on-line, essas informações serão checadas com as disponíveis no banco de dados ELSA antes da abertura das telas para coleta de dados. Se houver algum erro ou discrepâncias nos dados, o programa não permitirá a continuidade até a correção da informação equivocada.

Alguns itens como Anormalidades Arteriolares, Lesões de DMRI, Outras Lesões Vasculares ou Outras Anormalidades, são de resposta simples, ordenada e excludente. Para cada olho e em cada item, o leitor responde se as alterações estão definitivamente ausentes, definitivamente presentes, questionáveis ou ilegíveis. Se SIM (código 2), o leitor completará todos os itens específicos para aquele grupo. O item Comentários é usado para descrever outras anormalidades não listadas no formulário de leitura ou para detalhes adicionais dos itens avaliados.

5.1 Leitura Preliminar

Os objetivos da leitura preliminar são: imediata notificação de patologia ao participante, rápida revisão da qualidade das retinografias e retorno para os fotógrafos, visão geral das condições oculares para relatórios ou cartas, e para satisfazer certas necessidades de publicação. Os itens avaliados na leitura preliminar estão detalhados a seguir.

5.1.1 Qualidade da Retinografia para Leitura

Campo Disco e Campo Mácula: Se o campo disco está presente, a seleção será "Presente", código = 2. Se o campo disco for ausente, a seleção será "Ausente", código = 0. Se nenhum dos campos estiver presente para um dos olhos, então o leitor não terá permissão para acessar o formulário de leitura e será considerada como finalizada.

Foco: Foco se refere à nitidez da retinografia. Devido à importância de detectar lesões na área macular, o leitor deve considerar o foco em 75% ou mais da mácula, definido dentro do círculo de 3000micras do **Macular Grid** (grade macular). Se os vasos da retina estão bem definidos ou levemente embaçados e lesões pequenas como microaneurismas e pequenas drusas são visíveis, a classificação será "Bom", código = 0. Se a nitidez está reduzida ao ponto de apagar pequenas lesões de retina mas permitir a visualização de grandes lesões como áreas de atrofia geográfica, a classificação será "Médio", código = 1. Se há uma perda acentuada da nitidez ao ponto de impedir detalhes de grandes lesões, a classificação será "Ruim", código=2. O foco será graduado para ambos campos disco e mácula.

Problemas de Qualidade Fotográfica: outros problemas de qualidade fotográfica podem afetar ambos os campos e impedir a tarefa do leitor. Nesse caso o leitor marca "Sim" no código= 2 e escolhe uma das seguintes opções da lista de problemas:

| <u>Código</u> | <u>Definição</u> |
|---------------|---------------------|
| 0 | Não (Sem problemas) |

- 2 Sim (afeta a leitura)
8 Ilegível (problemas que impedem a leitura)

Iluminação: se a imagem está muito escura ou superexposta (muito clara), ou há áreas de iluminação irregular, então a classificação será “Sim”, código = 2.

Definição de Campo: O Campo Disco é caracterizado pelo disco óptico centrado na retinografia e o Campo Mácula, com a mácula centrada. Se em algum dos campos há um deslocamento de mais de 1DD da posição central ideal, então a definição de campo será marcada como “Sim” no código= 2.

Enevoamento - Quando há um halo periférico verde-esbranquiçado, parcial ou total, ou quando toda a retinografia apresenta um tom verde-esbranquiçado disperso, será marcado como “Sim” no código = 2;

Pó / Sujeira – Pontos ou manchas brancas, de diversos tamanhos, que se repetem no mesmo local nos diversos campos fotografados de uma mesma série de fotografias são usualmente provocados por sujeira nas lentes do retinógrafo. Quando pós ou sujeiras são evidentes ou posicionadas de tal maneira que afetem a leitura, então será marcada como “Sim” no código = 2;

Cílios – Cílios ou um piscar parcial aparecem como imagens borradas lineares claras ou escuras na porção inferior do campo fotografado, e podem impedir a visualização dos detalhes nos quadrantes inferiores. Ocasionalmente os cílios podem aparecer na porção superior da fotografia, mas dificilmente afetam a leitura. Quando cílios estão presentes e interferem com a leitura, a classificação será “Sim” no código = 2;

Arcos – Pupila pequena ou posicionamento incorreto do paciente podem provocar uma sombra em forma de arco na retinografia. Esse arco pode variar de cor, amarelo a azul, e tamanho, uma pequena área até ½ campo. Usualmente esses arcos situam-se a esquerda ou direita da retinografia, embora possam ocorrer em qualquer posição periférica. Quando um arco é visível, marcar “Sim” no código = 2.

Canal Vermelho – Uma imagem digital é composta por 3 canais de cores, vermelho, verde e azul. Quando a pigmentação da retina é particularmente vermelha ou muito clara (muito brilho), pode ter havido uma superexposição na qual o canal vermelho fica saturado ou desbotado. Aparece como uma tintura rosa entre o disco óptico e a mácula e pode dificultar a avaliação de anormalidades da retina nessa localização. Se o canal vermelho está desbotado a classificação será “Sim” no código = 2.

Outras – Se outras alterações fotográficas forem observadas, descreva o problema na seção de Comentários.

Legibilidade (gradabilidade): O leitor irá julgar a qualidade geral de ambas as retinografias para determinar a legibilidade. Se ambos os campos estão bem focados com boa nitidez da retina, disco óptico e vasos, sem áreas obscurecidas, o exame será considerado completamente legível. Se o campo disco não pode ser lido em mais de 75%, mas a mácula é legível, a marcação será "Disco ilegível", código = 1. Se uma porção da mácula, entre 25% (1 AD) e 75 % não pode ser lida, mas o disco é legível, a classificação será "Parte Macula ilegível", código = 2.

Se mais de 75% da área macular (diâmetro = 3,000 μ , círculo médio da Grade Macular) apresenta foco pobre, inexistente ou obscurecido por hemorragia retiniana, hemorragia vítrea, hialose asteróide ou outra condição que impeça de identificar lesões, mas o disco óptico está legível, a classificação será "Mácula Ilegível", código = 3.

Se uma parte do disco e da mácula estão ilegíveis (entre 25-75% de cada), a classificação será código = 4. Se disco e mácula não podem ser observados em mais de 75% de cada, mas outras porções da retina são visíveis, a classificação será "código = 5". Se nenhuma porção da retinografia pode ser observada, a classificação será "código = 6".

Se ambos os campos são julgados ilegíveis, as demais variáveis desse olho serão codificadas como "Ilegível" e o leitor finalizará a leitura desse olho.

CódigoDefinição

- | | |
|---|----------------------------------|
| 0 | todos os campos legíveis |
| 1 | Disco Ilegível |
| 2 | Parte da Mácula Ilegível |
| 3 | Macula Ilegível |
| 4 | Parte do Disco e Mácula Ilegível |
| 5 | Disco e Mácula Ilegível |
| 6 | Todos os campos ilegíveis |

5.1.2 Leitura da Retina

Exclusão de DMRI: Se houver alguma condição na mácula que possa confundir o leitor na avaliação da Degeneração Macular Associada à Idade (Lesões de DMRI), esse olho deve ser excluído para todas as “Lesões de DMRI”. Causas comuns para essa exclusão estão listadas a seguir. Se “outras” for escolhida, será registrado um comentário.

| | |
|--------------------------------------------|-------------------------------------|
| Trauma | Coloboma/ Estafiloma |
| Marcas de Laser – fotocoagulação | Retinopatia da Prematuridade (ROP) |
| Oclusão Vascular | EPR não DMRI |
| Distrofia Macular | Alterações de Descolamento não-DMRI |
| Degeneração Miópica | Etiologia Desconhecida |
| Toxoplasmose / Histoplasmosse Inflamatória | Outras |

Notificação de Patologia: Se um olho demonstra uma condição patológica tratável que indique risco iminente de perda visual, a Coordenação do ELSA será notificada. As notificações serão categorizadas em Imediata (deve procurar um oftalmologista o mais imediato possível) e Breve (procurar um oftalmologista em 2 meses). As razões da notificação e a data da notificação serão registradas na sessão de leitura preliminar. Se “Outra” for escolhida, um comentário detalhará as razões de notificação. Causas comuns de notificação estão listadas a seguir:

Causas de Notificação

- Relação Escavação / Disco (E/D) (> 0.7 , ou $0.7 +$ entalhe)
- Retinopatia Diabética Proliferativa (nível 65+)
- Retinopatia Diabética Pré-proliferativa (nível 51)
- Edema Macular Clinicamente Significativo (EMCS)
- Edema, não-EMCS
- Oclusão de Ramo (ORV) de Veia Central da Retina
- DMRI Tratável (sinais de neovascularização)
- Êmbolos de colesterol (Placas de Hollenhorst)
- Nevus Suspeito
- Buraco Macular
- Membrana Epiretiniana com tração no círculo central
- Outra

Resumo DMRI para Notificação: um resumo preliminar de categorização clínica de DMRI será enviado à Coordenação para objetivar a notificação para o participante.

Sem DMRI é a classificação de imagens legíveis sem qualquer sinal de DMRI

Drusas (somente) é definida por no mínimo uma drusa mole com diâmetro igual ou maior que 125 micras e uma área de grade menor que 500 micras.

DMRI Precoce é definida como presença de drusas moles em área de grade maior que o círculo de 500 micra e presença de anormalidade de pigmentação (hiperpigmentação ou despigmentação) **OU** drusas moles presentes no círculo central e anormalidade de pigmentação presente.

DMRI tardia é definida como a presença de qualquer lesão tardia como atrofia geográfica, descolamentos de EPR, hemorragia subretiniana, cicatriz fibrosa subretiniana, membrana neovascular, marcas de laser (fotocoagulação ou terapia fotodinâmica) para DMRI.

DMRI ilegível é definida quando há lesões de DMRI, mas todas ou algumas delas não são categorizáveis por alguma condição que impede sua correta identificação.

As categorias de DMRI para relatório de notificação são:

| <u>Código</u> | <u>Definição</u> |
|---------------|------------------|
| 0 | Sem DMRI |
| 1 | Drusas (somente) |
| 2 | DMRI Precoce |
| 3 | DMRI Tardia |
| 8 | DMRI ilegível |

Todas as outras variáveis de categorização da leitura preliminar serão definidas nas seções de detalhamento do protocolo de leitura. As demais variáveis de leitura preliminar são:

Lesões de DMRI

Maior Drusa > círculo de 125 micra de diâmetro

Drusas Moles (qualquer tipo)

Área de Drusas Moles > círculo de 500 micra de diâmetro

Hiperpigmentação

Despigmentação de EPR

Atrofia Geográfica

DEP / DSR (Descolamento do EPR ou Descolamento Seroso de Retina)

Hemorragia Subretiniana

MNV (membrana neovascular subretiniana)

Cicatriz Fibrosa Subretiniana

FTC para DMRI (Cicatrizes de fotocoagulação a Laser para DMRI)

Outras Lesões Vasculares

Estreitamento Focal Arteriolar

Compressão AV (compressão de cruzamentos AV)

ORV / OVCR (oclusão de ramo venoso ou oclusão de veia central da retina)

ORA / OACR (oclusão de ramo arterial ou oclusão de artéria central da retina)

Êmbolos de Colesterol

Outras Anormalidades

Buraco Macular

E/D > 0.7 (grande relação Escavação/ Disco > 0,7)

Membrana Epiretiniana - Tração

Outras

Retinopatia (classificação para retinopatia diabética)

Edema Macular

5.2 LEITURA DETALHADA

5.2.1 Qualidade da Imagem

Presença dos Campos Disco e Mácula: Se o campo disco está presente, a seleção será "Presente", código = 2. Se o campo disco for ausente, a seleção será "Ausente", código = 0. Se nenhum dos campos estiver presente para um dos olhos, então o leitor não terá permissão para acessar o formulário de leitura e será considerada como finalizada.

Legibilidade dos Campos Disco e Mácula: O leitor avaliará a legibilidade de ambos os Campos Disco e Mácula. Se no mínimo uma área de 1 DD é legível (foco e iluminação adequados para detalhes da retina), o leitor marca que o campo é legível e prossegue com a avaliação desse olho. Se ambos os campos são considerados ilegíveis, as demais variáveis de categorização desse olho serão marcadas como “ilegíveis” e o leitor terá finalizado a leitura nesse olho.

5.2.2 Retinopatia

Classificação da Retinopatia: Se não há evidências de retinopatia diabética, marcar o código = 10, e pular para o item *Anormalidades Arteriolares*. Se há retinopatia diabética (RD), o leitor assinalará a gravidade da RD (ver anexo Gravidade e Descrições da RD) e responde todos os itens seguintes de lesões específicas. Uma lista de abreviaturas e suas definições segue abaixo:

| <u>Abreviatura</u> | <u>Definição</u> |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| AD | área de disco - área padrão representando o tamanho médio do disco óptico |
| AV | alças venosas |
| DEP | descolamento do epitélio pigmentado |
| DSR | descolamento seroso da retina |
| EA | exsudatos algodonosos |
| ED | exsudatos duros |
| ERD | Estudo de Retinopatia Diabética |
| FAR | fatores de alto risco para perda visual |
| FTC | fotocoagulação |
| HMA | hemorragias e microaneurismas |
| HPR | hemorragia pré-retiniana |
| HV | hemorragia vítrea |
| IRMA | anormalidades microvasculares intra-retinianas |
| MA | microaneurismas |

| | |
|------|------------------------------------------------------------|
| NVD | neovasos no disco |
| NVE | neovasos “elsewhere” (em qualquer outro local) |
| ORV | oclusão de ramo venoso |
| PFD | proliferação fibrosa no disco |
| PFE | proliferação fibrosa “elsewhere” (em qualquer outro local) |
| Q | questionável |
| RDNP | retinopatia diabética não-proliferativa |
| RDP | retinopatia diabética proliferativa |

CLASSIFICAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

DESCRIÇÃO

| | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | Ausência de RD. Sem outras lesões que possam confundir com RD. |
| 11 | RD questionável. Usualmente UM ou mais diminutos MA questionáveis. |
| 12 | Retinopatia que não é diabética, mas que pode ser confundida como tal, deve ser observada na lista de lesões (i.e. exsudatos duros por DEP/DSR, IRMA ou HMA por ORV, etc). Algumas anormalidades da lista global “Outras” classificariam-se no nível 12 na ausência de RD. |
| 14 | Qualquer combinação de EA, ED, IRMA e/ou alças venulares na ausência de MA. |
| 15 | Hemorragia de retina na ausência de MAs. |
| 20 | MAs somente na ausência de outras lesões de RD. |
| 31 | MAs e 1 ou mais dos seguintes: HMA < 2AD, ED, alças venosas, EA Q, IRMA Q, AV Q. |
| 41 | MAs e 1 ou mais dos seguintes: EA, IRMA < 8AD. |
| 51 | MAs e 1 ou mais dos seguintes: AV, HMA < 2AD, IRMA < 8AD. |
| 60 | PFD ou PFE sem outras lesões proliferativas. |
| 61 | Sem retinopatia e marcas de laser esparsas. |
| 62 | Nível 20 (MAs somente) e marcas esparsas de laser |
| 63 | Nível 31 (RDNP leve) e marcas esparsas de laser |
| 64 | Nível 41 ou 51 (RDNP moderada ou severa) e marcas esparsas de laser |

- 65 RDP < FAR. Qualquer lesão proliferativa que não constitui FAR dos ERD.
- 70 RDP < FAR: NVD < 10AD
ou NVD < 10AD mais HV ou HPR
ou NVE < 1/2AD mais HV ou HRH
ou HV/HPR < 1 AD
- 80 VH total. Imagem ilegível por turvação da HV. Provoca um reflexo escuro ou vermelho-escuro.
- 88 Não é possível avaliar acuradamente a retinopatia por má qualidade fotográfica. Mesmo com o código 88 para retinopatia, outras lesões podem ser classificadas.

Todas as lesões diabéticas AV, HMA, ED, EA, IRMA, NVD, NVE, PF, e HPR / HV são classificadas de acordo com o protocolo ETDRS⁹.

Edema Macular (EM): Permeabilidade aumentada dos capilares e microaneurismas da retina podem resultar em acúmulo de fluido extracelular e espessamento da retina. Inicialmente, há leve perda da transparência normal da retina e o edema pode passar despercebido. O vazamento e o edema resultante pode ser focal em torno de microaneurismas, ou ser difuso provocando em alguns casos o aspecto de espaços cistóides na retina externa (mais profunda). Na falta de fotografias em estereopsia, o leitor procurará por sinais de vazamento tais como anéis ou semi-círculos de ED organizados, áreas localizadas de cor diferente e desvio do trajeto normal dos vasos da retina. Edema macular clinicamente significativo (EMCS) é definido quando o edema envolve a fóvea, ou está até 500 micra da fóvea, ou quando sua área é > 1AD e afeta alguma parte da mácula.

| <u>Código</u> | <u>Definição</u> |
|---------------|------------------------------|
| 0 | Ausente. |
| 1 | Questionável. |
| 2 | Presente, sem EMCS. |
| 3 | Presente com EMCS. |
| 7 | Presente, mas Não-diabético. |
| 8 | Ilegível. |

Edema Macular – Círculo Central (CC): O leitor avalia o edema no círculo central, que configura EMCS. As escolhas são:

| <u>Código</u> | <u>Definição</u> |
|---------------|------------------------------|
| 0 | Ausente. |
| 1 | Questionável (no CC). |
| 2 | Presente sem cistos. |
| 3 | Presente com cistos. |
| 7 | Presente, mas não-diabético. |

8 Ilegível.

Cicatrizes de Fotocoagulação (FTC): Fotocoagulação local, esparsa e panfotocoagulação são usualmente realizadas para tratar neovascularização e DR como resultado de diabetes, assim como oclusão venosa ou ruptura retiniana.

| <u>Código</u> | <u>Definição</u> |
|---------------|----------------------------------------------------|
| 0 | Ausente (sem cicatrizes de FTC) |
| 1 | Quest/ incompleta. |
| 2 | Local (somente FTC local) |
| 3 | Esparsa (somente FTC esparsa ou panfotocoagulação) |
| 4 | Esparsa + local (FTC esparsa/panfoto + local) |
| 8 | Ilegível (para FTC) |

Fotocoagulação Focal (FTC focal): Fotocoagulação focal a laser, tanto como tratamento de MAs com vazamento ou em “grid”, é utilizado para o tratamento de edema macular localizado, por MA, ou difuso (“grid”). Se tratamento focal não pode ser avaliado o código será 8.

| <u>Código</u> | <u>Definição</u> |
|---------------|---------------------------|
| 0 | Ausente. |
| 1 | Questionável. |
| 2 | FTC (focal) só em MA |
| 3 | FTC (focal) só em “grid”. |
| 4 | FTC (focal) MA + “grid”. |
| 8 | Ilegível. |

5.2.3 Anormalidades Arteriolares

As anormalidades arteriulares são: estreitamento focal (EF) e anormalidades de cruzamentos arteríolos-venulares (AV) (compressão AV). Todas essas anormalidades são avaliadas fora da Zona A na Grade de Disco Óptico (Optic Nerve Grid).

Estreitamentos arteriulares focais nos quadrantes

O leitor avalia todas as constrições marcadas das arteríolas retinianas no Campo Disco, fora da Zona 1, como estreitamentos focais. A porção coincidente no Campo Mácula pode ser usada para confirmação. As condições para aceitar um estreitamento focal são: o vaso deve ter no mínimo 40 μ de diâmetro, ou ter cerca de 1/3 do diâmetro de uma vênula na margem do disco, e o segmento contraído deve ter um calibre menor ou igual a 1/2 do calibre dos segmentos distal e proximal, e comprimento mínimo de 250 μ . Se o leitor observar constrições em vasos menores que 40 μ de diâmetro, ou menores que 250 μ de comprimento, ou com redução do diâmetro maior que 1/2 do calibre residual, tais estreitamentos focais serão considerados questionáveis.

Estreitamentos focais são avaliados em cada um dos 4 quadrantes, excluindo-se a área da Zona A. O leitor posiciona a Optic Nerve Grid no Campo Disco e cuidadosamente examina todas as arteríolas iguais ou maiores que 40 μ de diâmetro, ou cerca de 1/3 do

diâmetro de uma vênula na margem do disco, procurando por constrictões. Em algumas ocasiões, o calibre sofre uma suave redução até a área de constrictão máxima. Somente é considerada como constrictão definida aquela com segmento de 1/2 ou menos do calibre original. Se um estreitamento focal se estender de um quadrante a outro, o estreitamento é estimado separadamente em cada quadrante. Se o comprimento total das arteríolas disponíveis para exame em um quadrante é menor que 1 1/2 DD, o leitor marcará o quadrante como ilegível, código 8. Ilegível também é usado se as arteríolas de uma certa área estão desfocadas ou obscurecida por artefatos.

Cada quadrante, separadamente, é avaliado para a presença ou ausência de estreitamentos focais.

| <u>Código</u> | <u>Definição</u> |
|---------------|---------------------------|
| 0 | Ausente (Sem EF). |
| 1 | Quest (EF questionáveis). |
| 2 | Presente (EF definidos). |
| 8 | ilegível (para EF). |

Exemplos de EF

O exemplo da retinografia A2 mostra EF pronunciado nas arteríolas do disco, além de EF definido nas arteríolas do quadrante TS.

A retinografia A3 exhibe um EF clássico em ambos os quadrantes superiores. A arteríola TS bifurca na Zona A, e o ramo mais robusto exhibe 2 segmentos de EF, 1 na Zona B e 1 logo distal à Zona B. No quadrante NS, existe um EF curto mas definido a cerca de 1/2 DD distante da borda nasal da retinografia às 10:30h. (Observe que a arteríola NS também está estreitada na Zona A).

A retinografia A4 mais EF pronunciados. A arteríola mais superior no quadrante NS exhibe 1 segmento de EF distinto, com comprimento de cerca de 1/3 DD e iniciando a 2/3 DD da margem do disco. O quadrante NI exhibe uma constrictão sutil na arteríola que emerge às 4:00h no disco, a cerca de 3/4 DD da margem do disco. No quadrante TI, há EF em 3 arteríolas. A arteríola que emerge do disco às 7:30h (observe que todo o segmento dentro da margem do disco está marcadamente contraído) está sutilmente contraída além da Zona A. A arteríola que emerge às 6:00h bifurca imediatamente em 2 ramos. O ramo mais temporal exhibe no mínimo dois segmentos curtos de EF. A arteríola que cursa inferiormente exhibe um EF, iniciando a cerca de 1 1/4 DD da margem do disco, o qual ultrapassa 1/2 DD in comprimento. O comprimento total do EF no quadrante TI chega a 1 1/4 ou 1 1/2 DD, atingindo a definição de EF moderado.

Os exemplos A5 e A6 mostram EF que, embora menos pronunciados, são definidos. Na retinografia A5, a artéria NS bifurca na margem do disco. O ramo mais superior apresenta irregularidades ao longo de todo o seu trajeto. Esse vaso tem cerca de 60u (50u ETDRS) de calibre, aproximando-se do limite inferior no qual o EF pode ser adequadamente avaliado nessa magnificação, e os estreitamentos são breves, tornando a sua avaliação difícil. Os aspectos neste olho sugerem possível estreitamento generalizado. Entretanto, existem 2 áreas de EF definido: 1 no quadrante NS, cerca de 1 DD da margem do disco, e 1 no vaso cursando nasalmente na Zona A.

O exemplo A6 é também sutil. O ramo arteriolar às 2:30h do campo fotografado mostra 1 segmento curto de EF definido, a cerca de 1 DD da margem do campo.

Compressões Arterio-Venulares (AV) nos Quadrantes

O leitor avalia anormalidades de cruzamentos AV, ou compressões AV, em cada quadrante. Ambos os Campos Disco e Mácula são empregados para essa avaliação, com o leitor estendendo mentalmente os quadrantes temporais através do Campo Mácula. Cruzamentos dentro de 1/2 DD da margem do disco (Zona A) são excluídos, pois usualmente são cruzamentos atípicos onde as vênulas cruzam sobre arteríolas. O leitor examina todos os cruzamentos de arteríola sobre vênulas, e considera como anormais os cruzamentos onde há estreitamento da coluna sanguínea venular.

Apagamento ou estreitamento da coluna sanguínea venular em 3 ou nas 4 bordas do cruzamento são necessários para classificá-lo como compressão AV presente. Se a coluna sanguínea venosa está apagada em somente 2 lados do cruzamento, e o aspecto não é devido a ondulação normal do vaso, então o leitor classifica a compressão AV questionável. Se somente um dos lados da coluna sanguínea está alterado, então o leitor considera compressão AV ausente. O leitor desconsiderará qualquer redução aparente do calibre da vênula se ela estiver parcialmente obscurecida por reflexo de fibras nervosas no local do cruzamento.

Cada quadrante, NS, TS, NI e TI são avaliados para a presença de compressão AV.

| <u>Código</u> | <u>Definição</u> |
|---------------|-------------------------------------|
| 0 | Ausente (Sem compressão AV). |
| 1 | Quest (Compressão AV questionável). |
| 2 | Presente (Compressão AV definida). |
| 8 | Ilegível (para Compressão AV). |

O exemplo de retinografia A6 exibe 1 compressão AV definida no quadrante TS. Um apagamento sutil da coluna sanguínea pode ser observado em ambos os lados do cruzamento, e desvio em “Z” na trajetória também sugere que as relações de pressão no cruzamento não são normais. O cruzamento AV no quadrante TI tem aspecto similar mas o apagamento da coluna venular não está bem distinto no lado proximal do cruzamento; por isso o quadrante TI receberia a classificação de questionável para compressões AV.

As anormalidades de cruzamento AV na retinografia A7 são mais pronunciadas. Ambos os quadrantes NI e TS exibem estreitamento marcado do calibre venular em ambos os lados dos cruzamentos em questão. No quadrante TS, o calibre da vênula reduz para cerca de 1/3 do seu calibre original, resultando em compressão AV grave. O quadrante TI tem um cruzamento AV imediatamente adjacente a uma trifurcação venosa. O ramo venoso envolvido neste cruzamento está visivelmente estreitado distalmente, mas o lado proximal não pode ser avaliado devido a proximidade da trifurcação. Como o estreitamento é observado em somente 1 lado, no quadrante TI essa compressão AV seria classificada como questionável.

O exemplo da retinografia A8 exibe, em ambos quadrantes temporais, compressão AV definida embora um pouco mais sutil. No quadrante TI o cruzamento AV é adjacente à bifurcação venosa. Neste caso, o cruzamento está um pouco distal à bifurcação, permitindo a avaliação em ambos os lados. O calibre venoso em ambos os lados é mais estreito do que o calibre visível mais distal no campo. O quadrante ST mostra estreitamento venular em ambos os lados do cruzamento, embora o estreitamento no lado proximal seja mais sutil que o observado em outros exemplos.

5.2.4 Outras Lesões Vasculares

O leitor deve avaliar a presença de outras anormalidades vasculares da retina, de acordo com a seguinte listagem de lesões e sua codificação:

| <u>Código</u> | <u>Definição</u> |
|---------------|-------------------------------------|
| 0 | Ausente. |
| 1 | Questionável. |
| 2 | Presente (fora do círculo central). |
| 3 | Presente (no círculo central). |
| 8 | Ilegível. |

Oclusão de Ramo Venoso (ORV)- Uma oclusão antiga pode exibir vênulas embanhadas e vasos colaterais. Hemorragias localizadas e IRMA podem estar presentes. Nem sempre o vaso ocluído é identificável.

Oclusão de Veia Central da Retina (OVCR) - Uma oclusão recente é caracterizada por vênulas dilatadas e tortuosas associadas à difusas hemorragias retinianas em chama-de-vela.

Oclusão de ramo ou de Artéria Central da retina. Se recente, pode estar associada a grandes áreas de infarto cinza-esbranquiçado. Isquemia localizada ou generalizada também pode estar presente.

Êmbolos de Colesterol (Placas de Hollenhorst) – Ocupam a luz das arteríolas e são mais frequentes nas bifurcações. A coloração varia de branco-opaco a amarelo refringente. Cuidado deve ser tomado para distinguí-las de macroaneurismas antigos ou drusas subjacentes. Nessas placas não se aplica o código 3, presente dentro do círculo central.

5.2.5 QUALQUER DMRI

As seguintes lesões são classificadas utilizando-se os mesmos códigos de **Outras Lesões Vasculares** acima. Lesões de DMRI devem ser avaliadas somente na área do **Macular Grid** no Campo Mácula. Se drusas moles ou outras lesões similares a DMRI estiverem presentes fora da grade, elas devem ser codificadas sob “Outras” do tópico “Outras Anormalidades” e detalhadas na seção de comentários.

Maior Tamanho de Drusa > círculo de 125 micra de diâmetro - Drusas são descritas como lesões redondas ou ovais, algumas vezes com discreta elevação, de diversos tamanhos, usualmente no plano do epitélio pigmentado da retina

(EPR). São classificadas de acordo com seu diâmetro. Assume-se que uma drusa oval única e simples tem o comprimento menor que o dobro da largura. Se a drusa é oval, o diâmetro mais curto é empregado para sua classificação de tamanho. Os círculos padrão C-0 (63 micra de diâmetro), C-1 (125 micra de diâmetro) e / ou C-2 (250 micra de diâmetro) são superpostos sobre ou próximos à maior drusa localizada na área da grade. Se o menor diâmetro da drusa é igual ou maior que o diâmetro do círculo, obviamente a drusa é igual ou tem maior tamanho que o círculo. Ao utilizar os círculos, analise a partir do centro da linha. Se qualquer porção de uma drusa, julgada como > 125 micra de diâmetro (C1), está contida dentro da grade, então o código será “Sim” no código = 2.

Drusas Moles Distintas - Essas drusas são usualmente maiores do que drusas duras distintas (entre 63 e 300 micra de diâmetro). Drusas moles distintas têm aspecto arredondado e margens definidas com coloração homogênea.

Drusas Moles Indistintas (ou Reticulares) - Drusas moles indistintas tem o mesmo tamanho que as acima descritas, mas tem margens pouco definidas e aspecto menos sólido. Essas drusas parecem estar desintegrando-se em torno de suas margens e freqüentemente tem coloração e espessura irregular. Drusas reticulares parecem drusas moles indistintas que formam arranjos de rede mal-definida de tiras entrelaçadas. Formam um padrão de grade com trama muito sutil.**Área de Drusas Moles-** A área comprometida com drusas moles é medida utilizando-se a grade apropriada. Se a área de drusas moles *dentro do círculo central* é maior que o círculo de 500 micra de diâmetro, então será marcado o código 3 (Sim, círculo central). Por outro lado, se a área é maior que o círculo de 500 micra de diâmetro dentro de toda a área da grade, mas não dentro do círculo central, será selecionado o código 2 (Sim). Se drusas moles estão presentes, mas a área é menor do que o círculo de 500 micra de diâmetro, então a opção será código = 0, (Não). A opção questionável não é permitida para esse item.

Hiperpigmentação – associados á idade, são depósitos de pigmentos, em pontos ou manchas, cinza ou pretos nas camadas mais profundas da retina. Quando a hiperpigmentação está presente fora da área macular, ou é decorrente de outra causa, a opção correta será “Outras” do tópico “Outras Anormalidades”, acompanhada de comentários.

Despigmentação (ou atrofia) de EPR – Atrofia ou despigmentação do EPR da retina associada à idade caracteriza-se por áreas ou focos de descoloração cinza-amarelada ou rosa-amarelada, de densidade e formatos variáveis de bordas pouco definidas. Freqüentemente, as áreas adjacentes apresentam hiperpigmentação irregular. Quando a despigmentação não for associada a DMRI, a opção correta será “Outras” do tópico “Outras Anormalidades”, com comentário anexo.

Atrofia Geográfica – Aparece como uma área bem definida de rarefação do EPR e coriocapilar, expondo os vasos da coróide como resultado da degeneração das camadas mais profundas da retina. Quando lesões atróficas não são resultantes de DMRI, a opção correta será “Outras” do tópico “Outras Anormalidades”, associado a um comentário.

DEP / DSR – Descolamentos serosos da retina ou do epitélio pigmentado aparecem como elevações regulares a arredondadas, preenchidas por líquido claro ou denso. Na ausência de retinografias em estereopsia, o leitor procurará por linhas de demarcação, mudanças de coloração e desvio de vasos principalmente na área macular. A presença de outras lesões de DMRI, precoces ou tardias, na vizinhança dessas alterações ajudará a confirmação de descolamento. Quando DEP ou DSR não são por DMRI, “Outras” do tópico “Outras Anormalidades” deve ser marcada, associada a um comentário.

Hemorragia Sub-retiniana - Hemorragias abaixo da superfície da retina podem aparecer como áreas vermelho-escuras, cinza-escuras, esverdeadas ou uma combinação dessas. Quando a hemorragia sub-retiniana não é decorrente de DMRI, “Outras” do tópico “Outras Anormalidades” será a opção correta, com comentários adicionais.

Membrana Neovascular subretiniana (MNV) – São vasos sanguíneos anormais que crescem abaixo do EPR. Aparecem como vasos coroídeos dilatados adjacentes a área de descolamento, hemorragia ou cicatriz sub-retiniana. A visualização desses vasos nem sempre é possível na retinografia colorida (angiografia é o ideal), mas são suspeitos em áreas de abaulamento leve com coloração cinza-pálido, principalmente anexas às situações acima descritas.

Cicatriz fibrosa sub-retiniana (cicatriz disciforme) – são áreas com material esbranquiçado de aspecto fibroso no tecido da retina. Quando cicatrizes sub-retinianas não são decorrentes de DMRI, a opção correta será “Outras” do tópico “Outras Anormalidades”, com comentário adicional.

Cicatrizes de Fotocoagulação para DMRI- São cicatrizes de laser localizadas dentro das arcadas temporais para tratamento de MNV associada a DMRI. Usualmente próximas ou na área foveal, são cicatrizes profundas e misturando tecido fibroso denso e hiperpigmentado. Terapia fotodinâmica, lesão foto-química com cicatriz mais suave e regular também deve ser incluída nessa categoria.

5.2.6 Outras Anormalidades:

As seguintes lesões são classificadas empregando-se os mesmos códigos da lista **Outras Lesões Vasculares** detalhada em seção anterior.

Atrofia Peripapilar – São áreas de atrofia coroidal em torno do disco óptico, usualmente com mais da 1/2 da circunferência do disco e não são consideradas crescentes esclerais. Se a área atrófica está no lado temporal do disco óptico e com desenho simétrico, é usualmente miópica ou é um crescente escleral e não deve ser considerada como atrofia peripapilar. Nessa condição não se aplica o código 3, círculo central.

Buraco Macular - É um buraco arredondado e bem definido no centro da mácula. Em torno, pode apresentar um halo acinzentado de descolamento da retina. Afinamento e despigmentação do EPR podem ser perceptíveis dentro do buraco, assim como pequenos cistos próximos ao buraco.

Relação Escavação /Disco Aumentada – Se $E/D = 0.6$, a opção "Q" é marcada e a razão registrada nos comentários. Se $E/D > 0.6$, a opção correta será "Sim" e a razão será anotada em comentários. Código 3, círculo central não é aplicável nessa condição.

Hialose Asteróide- São múltiplas opacidades esféricas ou semi-estreladas, brancas ou branco-amareladas dentro do vítreo. Pode ser difícil de diferenciar em fotografias sem estereopsia. Estão anteriores aos vasos e disco óptico, e podem obscurecer detalhes da retina, inclusive dificultando a graduação de drusas, com as quais não podem ser confundidas.

Nevus – São lesões pigmentadas, arredondadas ou ovais, localizadas na coróide, formada por aumento de melanócitos da coróide. Algumas podem ser discretamente elevadas, o que na ausência de estereopsia, é suscitado por desvio do trajeto de vasos sobre a lesão. Drusas podem ocorrer sobre a lesão. Devem ser diferenciadas de áreas com hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina (inclusive as similares a “bear track”) e outras lesões hiperpigmentadas.

Membrana Epi-retiniana - Tração É uma leve contração da membrana limitante interna da retina, em sua superfície. Pode se acompanhar de áreas com reflexo em “celofane” (veja abaixo). Se somente o reflexo em “celofane” é percebido, o item “Tração” não é codificado, e somente o item “Celo” será marcado presente.

Membrana Epi-retiniana – Reflexo em Celofane Áreas de reflexo irregular aumentado na porção mais superficial (mais interna) da retina semelhante ao reflexo do papel celofane. Pode acompanhar-se de discretas linhas de tração e tortuosidade de pequenos vasos superficiais. Se somente tração é percebida, o item “Celo” não será codificado, somente o item “Tração” será confirmado.

Histoplasmose – Síndrome da Histoplasmose Ocular Presumida (SHOP) é caracterizada por 1 ou mais dos seguintes sinais: múltiplas cicatrizes atróficas periféricas de corioretinite, e/ou cicatriz de corioretinite peripapilar, e/ou cicatriz fibrosa sub-retiniana macular. Se a última estiver isolada, a classificação será somente Cicatriz fibrosa sub-retiniana como código = 2.

Descolamento de retina (DR) – Condição na qual as camadas mais internas da retina separam-se da camada de EPR.

Fotocoagulação para outras condições (FTC – outras indicações) - Miscelânea de condições com tratamento de fotocoagulação como oclusões venosas (ramo ou veia central) ou descolamento de retina.

Anormalidades corioretinianas – Outras - Degenerações de coróide ou retina, independente da causa, que não estão associadas a DMRI.

Outras – Detalhar na seção de comentários.

Comentários: um comentário é necessário se:

- a opção “Outras” de Problemas de Qualidade de Fotografia é selecionada;
- a opção “Outras” de Exclusão de DMRI é selecionada;
- a opção “Outras” de Notificação de Patologia é selecionada;
- a opção “Outras” de “Outras Anormalidades” é selecionada;
- qualquer outra anormalidade inusual é observada.