

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

TESE DE DOUTORADO

**RETINOPATIA DIABÉTICA: PREVALÊNCIA, DIAGNÓSTICO POR
ALGORITMO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA E PREDITORES CLÍNICOS**

MATEUS AUGUSTO DOS REIS

Porto Alegre, Junho de 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

MATEUS AUGUSTO DOS REIS

**RETINOPATIA DIABÉTICA: PREVALÊNCIA, DIAGNÓSTICO POR
ALGORITMO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA E PREDITORES CLÍNICOS**

Orientadora:

Profa Beatriz D'Agord Schaan, MD, PhD

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), como requisito para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Junho de 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Reis, Mateus Augusto dos
RETINOPATIA DIABÉTICA: PREVALÊNCIA, DIAGNÓSTICO POR
ALGORITMO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA E PREDITORES
CLÍNICOS / Mateus Augusto dos Reis. -- 2023.
113 f.
Orientadora: Beatriz D'Agord Schaan.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Retinopatia Diabética. 2. Diabetes Mellitus. 3.
Inteligência Artificial. 4. Prevalência. 5.
Aprendizado de Máquina. I. Schaan, Beatriz D'Agord,
orient. II. Título.

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

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Caio Vinicius Saito Regatieri

Universidade Federal de São Paulo

Pós-doutorado pela Universidade Federal de São Paulo

Professor Adjunto do Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais da Escola Paulista de Medicina/UNIFESP

Professor orientador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Visuais e Oftalmologia UNIFESP

Prof. Dr. Dimitris Rucks Varvaki Rados

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Doutorado em Ciências Médicas: Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professor do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e preceptor do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Prof. Dr. Manuel Augusto Pereira Vilela

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Pós-Doutorado em Medicina: Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Professor Titular de Oftalmologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Coordenador do Curso de Especialização do Instituto de Oftalmologia Prof. Ivo Corrêa Meyer

Prof. Dr. Fábio Lavinsky (suplente)

Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Doutorado em Medicina (Oftalmologia) pela Universidade Federal de São Paulo

Professor do curso de Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Tese dedicada a todos os pacientes com diabetes.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Hélio Augusto dos Reis e Maria Adelaide Froehlich dos Reis, o carinho, o apoio, os valores e os ensinamentos de uma vida inteira. Obrigado por serem o porto seguro da minha vida.

À minha irmã Vanessa dos Reis e meu cunhado Jeferson Ferreira Guimarães, o incentivo nos momentos importantes e a troca de conhecimentos na área de Engenharia e Ciências da Computação.

À minha noiva Mariana Fenalti Salla, por não apenas ter entendido os sacrifícios que essa tarefa exigiu, mas sempre ter sido uma apoiadora incondicional.

À minha nova família Fenalti Salla, por ser especial, me acolher e por acreditar na minha caminhada.

A pesquisa é uma jornada que não se constrói sozinho e para essa tese que envolveu 3 grandes áreas (Endocrinologia, Oftalmologia e Ciências da Computação) foram necessários o apoio e a dedicação de inúmeras pessoas as quais de antemão agradeço caso deixe de citar alguém.

À minha colega de doutorado Josiane Schneiders, parceira na coleta das retinografias e no desenvolvimento desse trabalho. Tua contribuição foi muito importante para esta conquista.

Aos colegas do grupo LIDIA, Bianca Gomes Correa, Clara Krummenauer Maraschin, Gabriel Leivas, Gabriela Molino, Janine Alessi, Lucas Porto Santos e as professoras Agnes Nogueira Gossenheimer e Gabriela Heiden Teló, pelas contribuições na elaboração deste trabalho e pelos momentos compartilhados.

Ao Dimitris Rucks Varvaki Rados e Rodolfo Souza da Silva do TeleOftalmo, por auxiliarem na extração das retinografias e pela disponibilidade em auxiliar quando necessário.

Ao Pietro Baptista de Azevedo, pelo auxílio no laudo das retinografias.

Ao grupo de Oftalmologia da Unifesp, Fernando Korn Malerbi, Gustavo Barreto Melo, Thiago Alves Chagas, Luis Filipe Nakayama e Lucas Zago, pela disponibilidade, parceria e contribuição para este trabalho.

Ao professor Daniel Lavinsky, pela disponibilidade em auxiliar nas dúvidas relacionadas à Oftalmologia e na construção desse trabalho.

Ao professor Philippe Olivier Alexandre Navaux e seus alunos Francis Birck Moreira e Cristiano Alex Kunas do Instituto de Informática da UFRGS, pelos ensinamentos e dedicação na execução dessa tese.

À professora Beatriz, fonte de inspiração, os meus agradecimentos pela oportunidade de convivência e aprendizado, pelo exemplo, pelo incentivo, pela disponibilidade e por acreditar em mim e permitir a construção desse trabalho. Meu respeito e admiração.

“What all of us have to do is to make sure we are using artificial intelligence in a way that is for the benefit of humanity, not to the detriment of humanity.”

(Tim Cook)

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	10
Tabelas e Figuras	12
Resumo	14
Apresentação	16
Introdução	17
Produções Científicas	
Artigo 1: Prevalence of Diabetic Retinopathy in Brazil: A Systematic Review with Meta-analysis	30
Artigo 2: Diagnosis of diabetic retinopathy in Brazil using a machine learning algorithm	73
Artigo 3: What clinical features are most often involved in the association between kidney disease and retinopathy in patients with diabetes?	92
Conclusões	111
Anexo - Outras produções científicas	112

ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Angiotensin-converting enzyme
ADA	American Diabetes Association
BMI	Body mass index
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CFP	Color fundus photography
CI	Confidence interval
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DBP	Diastolic blood pressure
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DKD	Diabetic kidney disease
DR	Diabetic retinopathy
DRD	Doença renal do diabetes
FIPE	Fundo de incentivo à pesquisa
GFR	Glomerular filtration rate
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IA	Inteligência artificial
IC	Intervalo de confiança
ICDR	The International Clinic Diabetic Retinopathy classification
iSGLT2	Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors
HbA1c	Glycated hemoglobin
IATS	Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde
IRQ	Interquartile range
OR	Odds ratio
RD	Retinopatia diabética
RoB	Risk of Bias
ROC	receiver operating characteristic curve
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBP	Systolic blood pressure
SD	Standard deviation
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
STARD	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies

UAC Urinary albumin concentration

UNIFESP Universidade Federal de São Paulo

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado "Retinopatia diabética: prevalência, diagnóstico por algoritmo de aprendizado de máquina e preditores clínicos", apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 02 de Junho de 2023. Está estruturado da seguinte forma:

1. Introdução

2. Desenvolvimento

- a. Artigo 1: Prevalence of Diabetic Retinopathy in Brazil: A Systematic Review with Meta-analysis

- b. Artigo 2: Diagnosis of diabetic retinopathy in Brazil using a machine learning algorithm

- c. Artigo 3: What clinical features are most often involved in the association between kidney disease and retinopathy in patients with diabetes?

3. Conclusões

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma doença crônica associada à hiperglicemia devido ao defeito da secreção da insulina e da sua ação, bem como da falha na regulação da produção hepática da glicose [1]. A doença apresenta alta prevalência, estimando-se em 2021 em torno de 537 milhões de portadores da doença, projetando-se um aumento para 783 milhões em 2045 [2]. No Brasil, a prevalência também apresentou aumento progressivo nos últimos anos: dados mostram uma prevalência em 12% da população [3], sendo o 6º país com maior prevalência no mundo [2].

A hiperglicemia crônica pode causar complicações macro e microvasculares, que determinam elevada morbidade, mortalidade e custos financeiros e sociais para o sistema público e privado [2,4]. Dentre as complicações crônicas microvasculares, destaca-se a retinopatia diabética (RD) que representa uma das principais causas de cegueira evitável na população em idade economicamente ativa, trazendo consequências socioeconômicas e pessoais devastadoras [2,5], sendo responsável redução da qualidade de vida nesses pacientes [6]. Recentemente, uma revisão sistemática estimou a prevalência mundial da RD e de suas formas graves em 22,27% e 6,17% dos pacientes com diabetes, respectivamente. Foram detectadas grandes variações regionais, com a maior prevalência reportada na África (35,9% dos indivíduos com diabetes) e a menor na região que compreende América do Sul e Central (13,4% dos indivíduos com diabetes) [7].

No Brasil, de acordo com os estudos disponíveis, a prevalência de RD está estimada em uma proporção que varia entre 11,8% a 47,1% dos indivíduos, representando 1,7 – 7,0 milhões de pessoas [8–16]. Os estudos disponíveis geralmente são regionais e com amostras pequenas, ocorrendo grande variabilidade nos resultados devido à heterogeneidade metodológica (critérios de inclusão, métodos diagnósticos, etc). Desta forma, os resultados encontrados são muitas vezes conflitantes e não podem ser generalizados.

O diagnóstico da RD compreende a detecção de lesões oftalmológicas à oftalmoscopia ou retinografia, notadamente microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, alterações venosas, anormalidades microvasculares intrarretinianas, exsudatos duros e neovascularização, achados que são utilizados para classificações que definirão prognóstico e tratamento [17,18]. A RD é classificada em proliferativa e não proliferativa, e esta em leve, moderada e grave; o edema macular pode ou não estar presente em qualquer uma destas classes [18]. Apesar do diagnóstico e classificação do

edema macular ser pela fundoscopia, a tomografia de coerência óptica pode detectar precocemente alterações na morfologia vascular e retiniana, tendo se tornado uma ferramenta importante para o seu manejo e acompanhamento [19,20].

O rastreamento da RD é de extrema importância, tendo em vista que as alterações iniciais são assintomáticas e a perda de visão induzida pela RD pode ser evitada pela detecção precoce e tratamento eficaz [17,21]. A sua triagem é considerada uma das iniciativas mais custo-efetivas no tratamento do diabetes [22].

No Reino Unido foi estruturado um programa de triagem de RD com o objetivo de reduzir o risco de perda de visão entre pessoas com diabetes pela identificação imediata e tratamento eficaz, se necessário. A triagem fotográfica digital midriática de dois campos é oferecida anualmente a todas as pessoas com diabetes a partir de 12 anos. O programa começou em 2003 e alcançou a cobertura da população em toda a Inglaterra em 2008 [23]. Estudo que avaliou as principais causas de cegueira em adultos em idade laboral (16-64 anos) no Reino Unido, mostrou que houve uma queda de casos associados à RD após o início do programa de rastreio. Previamente ao rastreio, nos anos de 1999-2000 em torno de 17,7% dos casos de cegueira eram decorrentes da RD, sendo a principal causa de cegueira naquele país. Já em 2009-2010, o número de casos havia caído para 14,4%, sendo a segunda principal causa de cegueira [24].

A recomendação atual da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) [25] e da *American Diabetes Association* (ADA)[26] é que pacientes com diabetes tipo 1 sejam rastreados 5 anos após o diagnóstico e pacientes com diabetes tipo 2 ao diagnóstico. A periodicidade vai depender do resultado do primeiro exame, conforme a ADA se não houver evidência de RD em um ou mais exames oftalmológicos anuais e o paciente apresentar controle glicêmico adequado, a triagem a cada 1-2 anos pode ser considerada. No entanto, se houver qualquer nível de RD, a orientação é que o exame deve ser repetido pelo menos anualmente [26]. Já a SBD orienta que se o exame inicial for normal ou apresentar RD não proliferativa leve, o acompanhamento deve ser anual e se houver RD não proliferativa moderada ou grave o rastreio deve ser feito com maior frequência [25].

Recentemente por meio de dados de novos estudos tem se questionado a periodicidade do rastreio a fim de tornar a frequência dos exames mais flexível para aqueles pacientes que apresentam o exame normal. Estudo que avaliou o seguimento dos pacientes com diabetes tipo 1 por 30 anos mostrou que o rastreio da RD poderia ser flexibilizado. A periodicidade sugerida na ausência de RD foi de 4 anos, na RD não proliferativa leve de 3 anos, na moderada de 6 meses e na grave de 3 meses [27].

Embora o diagnóstico e a terapia precoces podem evitar a perda da visão em 90% dos casos, apenas 60% dos pacientes com diabetes realizam exames anuais [28]. No Brasil, conforme estudo realizado na região Sul do país em pacientes com diabetes tipo 2, a realização de retinografia no último ano variou conforme o nível de assistência, sendo de 11,5% na Estratégia de Saúde da Família, 14,9% na Unidade Básica de Saúde e 36% na atenção terciária [29]. Nos pacientes com diabetes tipo 1, estudo multicêntrico publicado em 2012 mostrou que 70,1% dos pacientes haviam feito rastreamento no último ano [30]. Estudo mais recente que comparou o rastreamento de RD em pacientes com diabetes tipo 1 antes da pandemia por COVID-19 e durante a pandemia, mostrou uma taxa de rastreamento de 63,9% em 2019 e 30,9% em 2020 [31].

Desta forma, estudar a prevalência da RD, a fim de dimensionar o problema e priorizar o seu rastreamento pode permitir o tratamento correto e em tempo adequado para os pacientes com diabetes, reduzindo de forma significativa o dano visual e os custos associados com a cegueira e promovendo melhor qualidade de vida aos pacientes.

Um dos limitantes que poderia explicar as taxas de rastreamento abaixo do esperado é a falta de oftalmologistas diante do grande número de exames que devem ser realizados, principalmente, em países em desenvolvimento e nas regiões afastadas dos grandes centros. Uma pesquisa publicada em 2012 através de questionários enviados às sociedades médicas mostrou que, apesar de haver mais de 200.000 oftalmologistas no mundo, havia um número reduzido destes especialistas em países em desenvolvimento [32]. Uma pesquisa mais recente que avaliou o número de oftalmologistas no mundo em 2015 mostrou um aumento de 14% desde 2010 no número de profissionais e um crescimento mais rápido de aproximadamente 2,6% a cada ano (em comparação com a estimativa de crescimento de 1,2% em 2010), mas essa taxa de força de trabalho permanece atrás da taxa de crescimento anual da população idosa de 2,9%. A renda foi diretamente associada à densidade de oftalmologistas (uma média de 3,7 por milhão de habitantes em países de baixa renda versus uma média de 76,2 em países de alta renda) [33]. Estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que indivíduos que residiam em um município no quartil mais alto de disponibilidade de oftalmologistas tinham menos probabilidade de desconhecer o diagnóstico de RD e eram menos propensos a evoluir para perda de visão [34].

Considerando o número reduzido de oftalmologistas disponíveis e os piores desfechos associados ao baixo índice de rastreamento para RD, uma alternativa para países em desenvolvimento, como o Brasil, é o rastreamento da RD pela realização de retinografias

por técnico não médico, as quais seriam avaliadas virtualmente por médico oftalmologista, sendo encaminhados à consulta presencial apenas os pacientes com RD classificada como não proliferativa moderada, grave, proliferativa e aqueles com edema macular, hemorragia vítrea e descolamento de retina [17].

Outra possibilidade é a interpretação das retinografias por *softwares* com sistema de avaliação automatizado que tem demonstrado sensibilidade e especificidade aceitáveis [35,36,37]. A triagem baseada em inteligência artificial (IA) pode sistematizar o rastreamento e melhorar o atendimento oftalmológico em áreas remotas e tem se mostrado uma estratégia custo-efetiva [38,39,40,41]. O uso dessa tecnologia fornece precisão de diagnóstico sem precedentes, inteligência de triagem, estratificação de risco e otimização de fluxo de trabalho com precisão equivalente a profissionais de saúde [42].

O *machine learning* é um ramo da IA que realiza tarefa de classificação, previsão e/ou otimização. Semelhante aos neurônios do cérebro, as redes neurais emitem um rótulo após a conexão de várias camadas de informações, semelhante ao pensamento humano [43]. Ele passou por uma revolução na última década, sendo que o aumento do poder computacional permitiu que os pesquisadores criassem modelos de aprendizado de máquina mais complexos. O *deep learning*, um ramo do aprendizado de máquina, representa um avanço recente das redes neurais artificiais que permite previsões de classificação aprimoradas a partir de um grande banco de dados de exemplos que demonstram um comportamento desejado, não havendo necessidade de regras específicas a serem definidas *a priori* [44]. Essas técnicas de aprendizado profundo foram aplicadas em especialidades médicas altamente orientadas por imagens, incluindo dermatologia e radiologia, com resultados promissores: as técnicas identificaram doenças com a mesma ou com maior precisão do que especialistas certificados [45,46]. O aprendizado de máquina oferece uma excelente oportunidade para realizar a detecção de RD em larga escala. A retinografia seria analisada primeiro por uma rede neural convolucional, que serve como triagem, fazendo com que somente aqueles pacientes que apresentem alguma alteração no exame fossem encaminhados para o oftalmologista para avaliação e tratamento, assim diminuindo a demanda do serviço especializado [35,36,47]. Este método foi aplicado para a detecção de RD e edema macular em estudos recentes, entre eles, o estudo de Gulshan et al. em que foram utilizadas 9963 fotografias de fundo de olho de 4997 pacientes do banco de imagens *EyePACS-1* e 1748 fotografias de 874 pacientes do banco de imagens *Messidor-2*, mostrando uma área sob a curva ROC do algoritmo para detectar RD referenciável de 0,991 e 0,990, respectivamente, com elevadas

sensibilidade e especificidade [35]. Na China, um estudo publicado em 2022 mostrou sensibilidade de 86,72% e especificidade de 96,09% na detecção de RD referenciável (RD não-proliferativa moderada ou pior) e taxa de falso-positivo de 3,91% [48]. Em abril de 2018, o FDA permitiu a comercialização do primeiro dispositivo médico que usa IA para detectar RD referenciável denominado de iDx-DR [49]. Estudo brasileiro avaliou o uso de uma câmera retiniana portátil (Phelcom Eyer) e comparou a classificação de RD realizada por leitura humana e um algoritmo (PhelcomNet), consistindo de uma rede neural convolucional treinada em um conjunto de dados de imagens de fundo de olho capturadas exclusivamente com o dispositivo portátil; ambos os métodos foram comparados. A sensibilidade foi de 97,8% e a especificidade de 61,4%, apresentando uma área sob a curva ROC do algoritmo para detectar RD de 0,89 [50]. Pesquisas anteriores sugerem que o contraste entre o fundo da retina e as lesões de RD pode variar consideravelmente entre diferentes etnias [51, 52]. Além da variação étnica, é importante validar os achados em amostras independentes e verificar a possibilidade de reproduzir os resultados na nossa população.

Além da avaliação ocular e da estratificação de risco de dano visual, o exame da retina constitui uma maneira não invasiva para avaliar o estado sistêmico da saúde [53], já que a presença de RD está associada a maior risco de outras complicações relacionadas ao diabetes. Assim, o exame da retina torna-se importante biomarcador para a gestão do cuidado com o diabetes no nível populacional e individual. A RD e a doença renal diabética (DRD) são complicações microvasculares que podem ocorrer de forma independente ou em conjunto, contribuindo para aumentar a morbidade, mortalidade e custos médicos e reduzir a qualidade de vida desses pacientes [54]. Apesar de serem independentes, DRD e RD frequentemente surgem em associação, possivelmente devido ao compartilhamento de mecanismos patogénicos. Há estudos que mostraram que marcadores de DRD, como aumento da albuminúria e redução da taxa de filtração glomerular, são fatores de risco para RD [55–57]. Assim, identificar preditores clínicos que determinam quais pacientes com DRD têm maior risco de desenvolver RD pode favorecer intervenções precoces e agressivas para prevenir esse desfecho e priorizar o rastreio de RD nos pacientes com DRD, facilitando a gestão do sistema de saúde.

Desta forma, os objetivos desta tese são:

(a) revisar a prevalência da RD no Brasil;

(b) desenvolver e testar algoritmo de aprendizado de máquina na interpretação de exames de imagem da retina de brasileiros, testando sua acurácia para propor o uso em larga escala no rastreamento da RD;

(c) avaliar o perfil dos pacientes com DRD de forma independente ou associada à RD para identificar preditores clínicos de desenvolver ambas as complicações.

Para tanto:

(a) foi conduzida uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a prevalência de RD no Brasil;

(b) foi realizado um estudo de método diagnóstico para avaliar a acurácia de um algoritmo de inteligência artificial no diagnóstico de RD em comparação a médicos oftalmologistas;

(c) foi realizado um estudo transversal para avaliar o perfil dos pacientes com DRD de forma independente ou associada à RD.

REFERÊNCIAS

1. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009. pp. 773–795. doi:10.2337/db09-9028
2. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF DIABETES ATLAS*. Brussels: International Diabetes Federation; 2022.
3. Telo GH, Cureau FV, de Souza MS, Andrade TS, Copês F, Schaan BD. Prevalence of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2016. doi:10.1186/s13098-016-0181-1
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45: S185–S194.
5. Leasher JL, Bourne RRA, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care*. 2016. pp. 1643–1649. doi:10.2337/dc15-2171
6. Ben ÂJ, de Souza CF, Locatelli F, Rosses APO, Szortika A, de Araujo AL, et al. Health-related quality of life associated with diabetic retinopathy in patients at a public primary care service in southern Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;64: 575–583.
7. Teo ZL, Tham Y-C, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128: 1580–1591.
8. Jost BS, Hilgemberg É, Rodrigues EB, Daniotti AF, Bonamigo EL. Prevalência de retinopatia diabética na população portadora de diabetes mellitus tipo 2 do município de Luzerna - SC. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73: 259–265.
9. Schellini SA, Carvalho GM de, Rendeiro FS, Padovani CR, Hirai FE. Prevalence of diabetes and diabetic retinopathy in a Brazilian population. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21: 33–38.

10. Escarião PHG, de Arantes TEF, Filho NCF, de Deus Urtiga R, Florêncio TLT, de Andrade Lima Arcoverde AL. Epidemiologia e diferenças regionais da retinopatia diabética em Pernambuco, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2008. doi:10.1590/s0004-27492008000200008
11. Souza EV de, Souza NV de, Rodrigues M de LV. Retinopatia diabética em pacientes de um programa de atendimento multidisciplinar do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - USP. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67: 433–436.
12. Lima CGMG, Lima CGM, Franco LJ, Dal Fabbro AL, Martinez EZ, Veira-Filho JPB, et al. Diabetic retinopathy among Brazilian Xavante Indians. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2018. doi:10.1186/s13098-018-0348-z
13. Queiroz MS, de Carvalho JX, Bortoto SF, de Matos MR, das Graças Dias Cavalcante C, Andrade EAS, et al. Diabetic retinopathy screening in urban primary care setting with a handheld smartphone-based retinal camera. *Acta Diabetol*. 2020;57: 1493–1499.
14. Rosses APO, Ben ÂJ, Souza CF de, Skortika A, Araújo AL de, Carvalho G de, et al. Diagnostic performance of retinal digital photography for diabetic retinopathy screening in primary care. *Fam Pract*. 2017;34: 546–551.
15. Cardoso CRL, Salles GF. Predictors of development and progression of microvascular complications in a cohort of Brazilian type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2008. pp. 164–170. doi:10.1016/j.jdiacomp.2007.02.004
16. Santos KG, Tschiedel B, Schneider JR, Souto KEP, Roisenberg I. Prevalence of retinopathy in Caucasian type 2 diabetic patients from the South of Brazil and relationship with clinical and metabolic factors. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38: 221–225.
17. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018;125: 1608–1622.

18. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110: 1677–1682.
19. Vujosevic S, Muraca A, Alkabes M, Villani E, Cavarzeran F, Rossetti L, et al. EARLY MICROVASCULAR AND NEURAL CHANGES IN PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITHOUT CLINICAL SIGNS OF DIABETIC RETINOPATHY. *Retina*. 2019;39: 435–445.
20. Lavinsky F, Lavinsky D. Novel perspectives on swept-source optical coherence tomography. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2: 25.
21. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376: 124–136.
22. Klonoff DC, Schwartz DM. An economic analysis of interventions for diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23: 390–404.
23. Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol*. 2017;54: 515–525.
24. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open*. 2014;4: e004015.
25. Malerbi F, Andrade R, Morales P, Travassos S, Rodacki M, Bertoluci M. Manejo da retinopatia diabética. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Conectando Pessoas*; 2022.
26. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022;46: S203–S215.
27. DCCT/EDIC Research Group, Nathan DM, Bebu I, Hainsworth D, Klein R, Tamborlane W, et al. Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376: 1507–1516.
28. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127: P66–

P145.

29. Schneiders J, Telo GH, Bottino LG, Pasinato B, Neyeloff JL, Schaan BD. Quality indicators in type 2 diabetes patient care: analysis per care-complexity level. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019. doi:10.1186/s13098-019-0428-8
30. Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Dib SA, Canani LH, Nery M, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: A nationwide multicenter study in Brazil. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012. pp. 63–70. doi:10.1016/j.diabres.2012.02.008
31. Foppa L, Alessi J, Nemetz B, de Matos R, Telo GH, Schaan BD. Quality of Care in Patients with Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: A Cohort Study from Southern Brazil. doi:10.21203/rs.3.rs-1259052/v1
32. Resnikoff S, Felch W, Gauthier T-M, Spivey B. The number of ophthalmologists in practice and training worldwide: a growing gap despite more than 200,000 practitioners. *Br J Ophthalmol*. 2012;96: 783–787.
33. Resnikoff S, Lansingh VC, Washburn L, Felch W, Gauthier T-M, Taylor HR, et al. Estimated number of ophthalmologists worldwide (International Council of Ophthalmology update): will we meet the needs? *Br J Ophthalmol*. 2020;104: 588–592.
34. Gibson DM. Eye Care Availability and Access Among Individuals With Diabetes, Diabetic Retinopathy, or Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmology*. 2014. p. 471. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.7682
35. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016;316: 2402–2410.
36. Gargeya R, Leng T. Automated Identification of Diabetic Retinopathy Using Deep Learning. *Ophthalmology*. 2017;124: 962–969.
37. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, Campbell JP, Lee AY, Raman R, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 2019;103: 167–175.

38. Xie Y, Nguyen QD, Hamzah H, Lim G, Bellemo V, Gunasekeran DV, et al. Artificial intelligence for teleophthalmology-based diabetic retinopathy screening in a national programme: an economic analysis modelling study. *Lancet Digit Health*. 2020;2: e240–e249.
39. Ben ÂJ, Neyeloff JL, de Souza CF, Rosses APO, de Araujo AL, Szortika A, et al. Cost-utility Analysis of Opportunistic and Systematic Diabetic Retinopathy Screening Strategies from the Perspective of the Brazilian Public Healthcare System. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020;18: 57–68.
40. Md A, Abramoff, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *Yearbook of Paediatric Endocrinology*. 2019. doi:10.1530/ey.16.12.1
41. Srisubat A, Kittrongsiri K, Sangroongruangsri S, Khemvaranan C, Shreibati JB, Ching J, et al. Cost-Utility Analysis of Deep Learning and Trained Human Graders for Diabetic Retinopathy Screening in a Nationwide Program. *Ophthalmol Ther*. 2023;12: 1339–1357.
42. Liu X, Faes L, Kale AU, Wagner SK, Fu DJ, Bruynseels A, et al. A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit Health*. 2019;1: e271–e297.
43. He M, Li Z, Liu C, Shi D, Tan Z. Deployment of Artificial Intelligence in Real-World Practice: Opportunity and Challenge. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9: 299–307.
44. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521: 436–444.
45. Cheng J-Z, Ni D, Chou Y-H, Qin J, Tiu C-M, Chang Y-C, et al. Computer-Aided Diagnosis with Deep Learning Architecture: Applications to Breast Lesions in US Images and Pulmonary Nodules in CT Scans. *Sci Rep*. 2016;6: 24454.
46. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017. pp. 115–

118. doi:10.1038/nature21056

47. Cuadros J, Bresnick G. EyePACS: an adaptable telemedicine system for diabetic retinopathy screening. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3: 509–516.
48. Yang Y, Pan J, Yuan M, Lai K, Xie H, Ma L, et al. Performance of the AIDRScreening system in detecting diabetic retinopathy in the fundus photographs of Chinese patients: a prospective, multicenter, clinical study. *Ann Transl Med*. 2022;10: 1088.
49. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Nov;67:1-29. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.004. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30076935.
50. Malerbi FK, Andrade RE, Morales PH, Stuchi JA, Lencione D, de Paulo JV, et al. Diabetic Retinopathy Screening Using Artificial Intelligence and Handheld Smartphone-Based Retinal Camera. *J Diabetes Sci Technol*. 2022;16: 716–723.
51. Ting DSW, Cheung CY-L, Lim G, Tan GSW, Quang ND, Gan A, et al. Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes. *JAMA*. 2017;318: 2211–2223.
52. Wong TY, Bressler NM. Artificial Intelligence With Deep Learning Technology Looks Into Diabetic Retinopathy Screening. *JAMA*. 2016. p. 2366. doi:10.1001/jama.2016.17563
53. Grunwald JE, Alexander J, Ying G-S, Maguire M, Daniel E, Whittock-Martin R, et al. Retinopathy and chronic kidney disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Arch Ophthalmol*. 2012;130: 1136–1144.
54. Sinclair SH, Schwartz SS. Diabetic Retinopathy—An Underdiagnosed and Undertreated Inflammatory, Neuro-Vascular Complication of Diabetes. *Prime Archives in Endocrinology*. 2020. doi:10.37247/paendo.1.2020.4
55. Hsieh Y-T, Tsai M-J, Tu S-T, Hsieh M-C. Association of Abnormal Renal Profiles and Proliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema in an Asian Population With Type 2 Diabetes. *JAMA Ophthalmology*. 2018. p. 68.

doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.5202

56. Wu J, Geng J, Liu L, Teng W, Liu L, Chen L. The relationship between estimated glomerular filtration rate and diabetic retinopathy. *J Ophthalmol.* 2015;2015: 326209.
57. Rodríguez-Poncelas A, Mundet-Tudurí X, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De la Puente JF, Franch-Nadal J, et al. Chronic Kidney Disease and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 2016;11: e0149448.

CONCLUSÕES

A RD é uma complicação muito prevalente no diabetes, que pode levar à cegueira e à piora na qualidade de vida. Embora o tratamento dessa complicação tenha avançado nos últimos anos, seu rastreo ainda é abaixo do esperado. O dimensionamento do problema pode permitir o desenvolvimento de programas de saúde pública a fim de melhorar essa questão. A partir dos dados deste trabalho, identificou-se que a prevalência da RD é alta, semelhante a outros países de baixa e média renda. No entanto, a alta heterogeneidade observada na metanálise (esperada em revisões sistemáticas de prevalência), estudos com amostras pequenas e a falta de dados que dimensionem o problema no território nacional sugerem a necessidade de estudos multicêntricos com metodologia padronizada.

Um dos limitantes do rastreo da RD em um país continental como é o Brasil é a falta de oftalmologistas suficientes, sendo que o uso de novas tecnologias por meio dos algoritmos de aprendizado profundo de máquina pode suprir essa lacuna. Nossos dados demonstram que um algoritmo utilizando aprendizado profundo de máquina apresentou ótima sensibilidade e especificidade para a detecção de RD referenciável, podendo ser uma interessante estratégia utilizar esta ferramenta para melhorar o fluxo de rastreo no nosso país. São necessárias mais pesquisas para determinar a viabilidade do algoritmo, sua custo-efetividade e sua aplicação clínica, a fim de regulamentar seu uso em grande escala.

Por fim, do ponto de vista clínico é importante identificar aqueles pacientes que estão sob maior risco de desenvolver a RD. Entre os pacientes com DRD, alguns parâmetros clínicos foram associados à presença de RD no diabetes tipo 2 (uso de insulina, maior tempo de diabetes e pressão sistólica mais elevada), que podem ser usados como potenciais preditores para identificar indivíduos com maior risco de RD. Esses pacientes devem ser prioritariamente rastreados para RD.

Dessa forma, essa tese propõe que é necessária a realização de um estudo multicêntrico nacional para a avaliação da prevalência da RD no nosso país e que o uso de algoritmo de aprendizado de máquina pode ser um futuro aliado na melhoria do rastreo da RD, aumentando a abrangência da triagem, permitindo que somente aqueles pacientes que apresentem alteração no exame inicial sejam encaminhados para o oftalmologista, diminuindo o número de encaminhamentos, de forma que um maior número de pacientes tenha acesso ao serviço especializado.

ANEXO

Além dos artigos apresentados nesta tese, as seguintes produções científicas foram realizadas durante este doutorado:

Apresentação de pôster

REIS, MA; MOLINO, GOG; ALESSI, J; MARASCHIN, CK; SCHNEIDERS, J; TELÓ, GH; SCHAAN, BD. Which are the factors most frequently involved in the association between kidney and retinopathy in patients with diabetes?. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso). 35o Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia

MOLINO, GOG; **REIS, MA; ALESSI, J; MARASCHIN, CK; SCHNEIDERS, J; TELÓ, GH; SCHAAN, BD.** Associação entre doença renal e retinopatia em pacientes com diabetes. 2022. (Apresentação de Trabalho/Outra). 42a Semana Científica do HCPA

MARASCHIN, CK; **REIS, MA; SCHAAN, BD.** Rastreamento da Retinopatia Diabética em pacientes com Diabetes Mellitus: validação de método inovador (machine learning). 2022. (Apresentação de Trabalho/Outra). Salão UFRGS 2022: XII Feira de Inovação Tecnológica da UFRGS - FINOVA

REIS, MA; MOREIRA, FB; SCHNEIDERS, J; NAVAU, POA; SCHAAN, BD. Desenvolvimento de modelo para detecção de retinopatia diabética com uso de deep learning. 2020. (Apresentação de Trabalho/Outra). 40a Semana Científica do HCPA

Publicação de artigo em anais de congresso

MOREIRA, FB; SCHAAN, BD; SCHNEIDERS, J; **REIS, MA; SERPA, M; NAVAU, POA.** Impacto da Resolução na Detecção de Retinopatia Diabética com uso de Deep Learning. In: Anais Principais do Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde, 2020, Brasil. Anais Principais do Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde (SBCAS 2020). p. 494. doi: 10.5753/sbcas.2020.11546.

REIS, MA; MOREIRA, FB; SCHNEIDERS, J; NAVAUX, POA; SCHAAN, BD. Desenvolvimento de modelo para detecção de retinopatia diabética com uso de deep learning. In: 40ª SEMANA CIENTÍFICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, 2020. Clinical and biomedical research., 2020. v. 40. p. 256-256.

REIS, MA; MOLINO, GOG; ALESSI, J; MARASCHIN, CK; SCHNEIDERS, J; TELÓ, GH; SCHAAN, BD. Which are the factors most frequently involved in the association between kidney disease and retinopathy in patients with diabetes? In: 35º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, 2022. v. 63. p. S80-S80.

MARASCHIN, CLARA; ALESSI, J; **REIS, MA;** TELÓ, GH; SCHAAN, BD. PSUN167 Diabetic retinopathy and diabetes-related renal disease, either isolated or both associated, and the impact on the 10-year risk of cardiovascular disease: are we dealing with similar conditions?. Journal Of The Endocrine Society, v. 6, p. A369-A369, 2022. doi: 10.1210/jendso/bvac150.766

Publicação de artigo completo

SILVA, MO; DO CARMO CHAVES, AEC; GOBBATO, GC; **REIS, MA;** LAVINSKY, F; SCHAAN, BD; LAVINSKY, D. Early neurovascular retinal changes detected by swept-source OCT in type 2 diabetes and association with diabetic kidney disease. INTERNATIONAL JOURNAL OF RETINA AND VITREOUS, v. 7, p. 1-9, 2021. doi: 10.1186/s40942-021-00347-z

LUCINI, FR; **REIS, MA;** SILVEIRA, GJC; FOGLIATTO, FS; ANZANELLO, MJ; ANDRIOLI, GG; NICOLAIDIS, R; BELTRAME, RCF; NEYELOFF, JL; SCHAAN, BD. Man vs. machine: Predicting hospital bed demand from an emergency department. PLoS One, v. 15, p. e0237937, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0237937

Capítulo de livro

REIS, MA; SCHNEIDERS, J; LAVINSKY, D. Retinopatia diabética. In: GOSENHEIMER, AN; SCHAAN, BD; TELÓ, G.. (Org.). Diabetes Melito - Uma visão interdisciplinar. 1ed.: , 2021, v. , p. 37-.